

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Eventos clínicos de la doble antiagregación plaquetaria  
prolongada después del implante de stent liberador de  
fármaco por un síndrome coronario agudo**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**Carlos Eduardo Vergara Uzcátegui**

**DIRIGIDA POR**

**Carlos Macaya Miguel  
Iván Javier Núñez Gil**

Madrid

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Eventos clínicos de la doble antiagregación plaquetaria prolongada  
después del implante de stent liberador de fármaco por un síndrome  
coronario agudo**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Carlos Eduardo Vergara Uzcátegui**

DIRECTORES

Carlos Macaya Miguel

Iván Javier Núñez Gil

**Madrid, 2024.**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

Doctorado en Investigación en Ciencias Médico-Quirúrgicas



**TESIS DOCTORAL**

**Eventos clínicos de la doble antiagregación plaquetaria prolongada  
después del implante de stent liberador de fármaco por un síndrome  
coronario agudo**

**Carlos Eduardo Vergara Uzcátegui**

Madrid, 2024.

**DIRECTORES:**

Carlos Macaya Miguel

Iván Javier Núñez Gil

*Para el logro del triunfo siempre ha sido indispensable  
pasar por la senda de los sacrificios.*

**Simón Bolívar**

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios Todopoderoso y a la Santísima Virgen María, por ser el camino, la verdad y la vida.

A mi madre, Alida, por todo su amor y apoyo incondicional, gracias a ti soy quien soy.

A Jorgelys, por el amor, el cariño, y sobre todo, la paciencia y la espera estos largos años.

Al Dr. Iván Núñez Gil, por ser además de tutor y maestro, un amigo desde el primer momento, por preocuparse no solo por el crecimiento académico sino por el bienestar de quienes hemos estado a tu alrededor. Eres un ejemplo para los que hemos trabajado contigo!

Al Dr. Carlos Macaya Miguel, por las oportunidades y ayudas para el crecimiento en materia académica.

A los adjuntos, enfermeras, auxiliares y secretarias de la Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista del Hospital Clínico San Carlos por todas sus enseñanzas y paciencia durante nuestra formación.

A mis compañeros fellows durante estos años, especialmente Víctor Moreno, Breda Hennessey, Carolina Espejo, Lin Wang, Luis Marroquín, David Chipayo, Angela McInerney, Jesús Flores (arritmias), Oscar Vedia... por todas las experiencias que hemos vivido juntos, y haber sobrevivido a una pandemia, terminando nuestra formación de forma exitosa y generando un vínculo que va más allá de la simple amistad.

A María José Pérez Vizcayno (Pepa), por su insistencia con nosotros para tener los datos correctamente escritos en el “Apolo”, ya que de ahí se origina mucha evidencia científica, y por su ayuda al necesitar dichos datos.

A la Unidad de Apoyo Metodológico a la Investigación, en especial a Rafael Sánchez del Hoyo, por toda su ayuda estadística para este proyecto.

A todo el personal del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico San Carlos, de los cuales se aprende a ser mejor cardiólogo cada día.

A la CardioRed1 y la Fundación Interhospitalaria para la Investigación Cardiovascular, por fomentar las buenas prácticas clínicas, académicas y la investigación.

A quienes participan en el Centro de Estudios de Arte y Humanidades (CEAH), en especial a Don Juan Jolín y Don Ramón Torres, por toda la formación recibida durante estos años.

A todas las personas que de una u otra manera han participado del proceso de esta tesis, familiares y amigos, tanto en España como en Venezuela... GRACIAS!!!

# ÍNDICE

## ÍNDICE GENERAL

RESUMEN.....	14
ABSTRACT.....	18
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....	21
1. INTRODUCCIÓN.....	27
1.1 Síndrome Coronario Agudo.....	28
1.1.1 Definición.....	28
1.1.2 Clasificación.....	28
1.1.3 Epidemiología.....	31
1.1.3.1 Mortalidad.....	31
1.1.3.2 Morbilidad.....	34
1.1.4 Etiología y Fisiopatología.....	37
1.1.4.1 Aterogénesis.....	39
-Engrosamiento intimal y xantoma intimal.....	39
-Inflamación y progresión de la placa.....	41
-Fibroateroma.....	42
-Remodelado arterial coronario.....	44
-Fibroateroma de capa fina.....	45
1.1.4.2 Rotura de la placa.....	46
-Placa vulnerable.....	50
-Cicatrización de la placa.....	52
1.1.4.3 Erosión de la placa.....	52
-Nódulos calcificados.....	54
1.2 Función plaquetaria.....	56
1.3 Papel de las plaquetas en el síndrome coronario agudo.....	59
-Trombosis coronaria.....	60
-Interacción entre trombosis e inflamación.....	61
1.4 Estratificación y manejo invasivo del síndrome coronario agudo.....	62
1.4.1 Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST: Angina inestable e infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST.....	63
1.4.2 Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.....	64
1.5 Fármacos antiplaquetarios por vía oral en el síndrome coronario agudo.....	65
1.5.1 Ácido Acetilsalicílico.....	65
1.5.2 Clopidogrel.....	66
1.5.3 Prasugrel.....	67
1.5.4 Ticagrelor.....	68
1.6 Estrategias de pretratamiento en el síndrome coronario agudo.....	69
1.6.1 Pretratamiento en SCASEST.....	69
1.6.2 Pretratamiento en SCACEST.....	70
1.7 Herramientas de estratificación de riesgo.....	72
1.7.1 Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI).....	72
1.7.2 The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE).....	74

1.7.3	Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines (CRUSADE) .....	75
1.7.4	PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsEquent Dual Anti Platelet Therapy (PRECISE-DAPT). .....	77
1.7.5	DAPT-score.....	78
1.8	Estrategias de tratamiento antiplaquetario posterior al síndrome coronario agudo.....	80
1.8.1	Doble antiagregación plaquetaria prolongada (reducción del riesgo isquémico).....	82
1.8.2	Doble antiagregación plaquetaria corta (reducción del riesgo de sangrado)...	85
1.8.3	Cambio en la potencia del inhibidor de P2Y12.....	86
1.8.3.1	Escalada.....	86
1.8.3.2	Desescalada.....	87
1.8.3.3	Cambio entre Ticagrelor y Prasugrel.....	88
1.8.4	Pacientes con indicación de anticoagulación oral.....	89
1.9	JUSTIFICACIÓN.....	92 2
	<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b> .....	93 2.1
	Hipótesis.....	94 2.2
	Objetivos.....	94 2.2.1
	Objetivo General.....	94 2.2.2
	Objetivos Específicos.....	94 2.2.3
	Objetivos Secundarios.....	95 3
	<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	96 3.1
	Tipo de estudio.....	97 3.2
	Población de estudio.....	97 3.3
	Metodología.....	97 3.4
	Definiciones.....	98
3.5	Selección de pacientes.....	100
3.5.1	Criterios de inclusión.....	100
3.5.2	Criterios de exclusión.....	100
3.6	Variables.....	101
3.7	Tratamiento de datos.....	102
3.8	Análisis estadístico.....	103
3.9	Aspectos éticos.....	104
4	<b>RESULTADOS</b> .....	105
4.1	Características de la población general.....	106
4.2	Características de la población agrupada por duración de la DAPT.....	110
4.3	Características de la población clasificada según escala de riesgo.....	120
4.3.1	Clasificación de la población según la escala PRECISE-DAPT.....	122
4.3.2	Clasificación de la población según la escala DAPT-score.....	134
5	<b>DISCUSIÓN</b> .....	147
5.1	Grupos de duración de DAPT >12 meses y ≤12 meses.....	148

5.2 Grupos de duración de tratamiento >12 meses y ≤12 meses según PRECISE-DAPT y DAPT-score.....	156
5.2.1 PRECISE-DAPT-score.....	157
5.2.2 DAPT-score.....	160
5.2.3 Concordancia entre las escalas PRECISE-DAPT y DAPT-score.....	161
5.3 Estrategias de doble antiagregación plaquetaria.....	162
5.3.1 Duración corta de la doble antiagregación plaquetaria.....	162
5.3.1.1 Monoterapia con inhibidor de P2Y12.....	165
5.3.2 Duración larga de la doble antiagregación plaquetaria.....	170
5.3.2.1 Estrategia de inhibición de doble vía, o estrategia COMPASS.....	170
6 LIMITACIONES.....	172
7 CONCLUSIONES.....	174
8 REFERENCIAS.....	177
9 ANEXOS.....	216

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Definición universal de infarto agudo de miocardio.....	31
<b>Tabla 2.</b> Defunciones según las causas de muerte más frecuentes en España. Año 2021.....	32
<b>Tabla 3.</b> Comparación entre modalidades de imagen intracoronaria para detección de características de placas vulnerables.....	51
<b>Tabla 4.</b> Características farmacológicas de los antiplaquetarios por vía oral.....	69
<b>Tabla 5.</b> Dosis de pretratamiento de los fármacos antiplaquetarios por vía oral.....	71
<b>Tabla 6.</b> Variables de la escala DAPT-score y su puntuación.....	79
<b>Tabla 7.</b> Factores de riesgo para la extensión del tratamiento con un segundo antitrombótico.....	84
<b>Tabla 8.</b> Recomendaciones en pacientes que deben recibir anticoagulación y terapia antiplaquetaria por implante de stent.....	90
<b>Tabla 9.</b> Características basales de la población general.....	107
<b>Tabla 10.</b> Antecedentes cardiovasculares y de sangrado en la población estudiada....	107
<b>Tabla 11.</b> Características del procedimiento de ICP en la población estudiada.....	108
<b>Tabla 12.</b> Escalas de riesgo aplicadas en la población estudiada.....	109
<b>Tabla 13.</b> Características basales de la población según duración de DAPT.....	111
<b>Tabla 14.</b> Características clínicas en la hospitalización de los pacientes entre grupos de duración de DAPT.....	113
<b>Tabla 15.</b> Características del procedimiento de ICP entre grupos de duración de DAPT.....	113
<b>Tabla 16.</b> Escalas de riesgo aplicadas en ambos grupos al ingreso.....	114
<b>Tabla 17.</b> Eventos clínicos en pacientes entre grupos de duración de DAPT.....	115
<b>Tabla 18.</b> Modelo de riesgos proporcionales de Cox para eventos clínicos entre grupos.....	116
<b>Tabla 19.</b> Análisis de regresión de Cox para eventos cardiovasculares mayores.....	120
<b>Tabla 20.</b> Concordancia de la duración del tratamiento con la recomendación de las escalas.....	121
<b>Tabla 21.</b> Características clínicas y demográficas de los pacientes con PRECISE-DAPT <25 dividido entre subgrupos de duración de DAPT.....	122
<b>Tabla 22.</b> Características del procedimiento de ICP e inhibidor de P2Y12 de los pacientes con PRECISE-DAPT <25 dividido entre subgrupos de duración de DAPT..	124
<b>Tabla 23.</b> Eventos clínicos en pacientes con PRECISE-DAPT <25 comparado entre subgrupos de duración de DAPT.....	125
<b>Tabla 24.</b> Modelo de riesgos proporcionales de Cox para eventos clínicos en pacientes con PRECISE-DAPT <25 dividido entre subgrupos de duración de DAPT..	126
<b>Tabla 25.</b> Características clínicas y demográficas de los pacientes con PRECISE-DAPT $\geq$ 25 dividido entre subgrupos de duración de DAPT.....	126
<b>Tabla 26.</b> Características del procedimiento de ICP e inhibidor de P2Y12 de los pacientes con PRECISE-DAPT $\geq$ 25 dividido entre subgrupos de duración de DAPT..	128
<b>Tabla 27.</b> Eventos clínicos en pacientes con PRECISE-DAPT $\geq$ 25 dividido entre subgrupos de duración de DAPT.....	129

<b>Tabla 28.</b> Modelo de riesgos proporcionales de Cox para eventos clínicos en pacientes con PRECISE-DAPT $\geq 25$ dividido entre subgrupos de duración de DAPT..	130
<b>Tabla 29.</b> Características clínicas y demográficas de los pacientes con DAPT-score $< 2$ dividido entre subgrupos de duración del tratamiento.....	135
<b>Tabla 30.</b> Características del procedimiento de ICP e inhibidor de P2Y12 de los pacientes con DAPT-score $< 2$ dividido entre subgrupos de duración del tratamiento..	136
<b>Tabla 31.</b> Eventos clínicos en pacientes con DAPT-score $< 2$ comparado entre subgrupos de duración del tratamiento.....	137
<b>Tabla 32.</b> Modelo de riesgos proporcionales de Cox para eventos clínicos en pacientes con DAPT-score $< 2$ comparado entre subgrupos de duración del tratamiento.....	138
<b>Tabla 33.</b> Características clínicas y demográficas de los pacientes con DAPT-score $\geq 2$ dividido entre subgrupos de duración del tratamiento.....	139
<b>Tabla 34.</b> Características del procedimiento de ICP e inhibidor de P2Y12 de los pacientes con DAPT-score $\geq 2$ dividido entre subgrupos de duración del tratamiento..	140
<b>Tabla 35.</b> Eventos clínicos en pacientes con DAPT-score $\geq 2$ comparado entre subgrupos de duración del tratamiento.....	141
<b>Tabla 36.</b> Modelo de riesgos proporcionales de Cox para eventos clínicos en pacientes con DAPT-score $\geq 2$ comparado entre subgrupos de duración del tratamiento.....	142
<b>Tabla 37.</b> Estudios aleatorizados que reportan reducción de eventos isquémicos con aumento del riesgo de sangrado.....	149
<b>Tabla 38.</b> Estudios aleatorizados que reportan aumento del riesgo de sangrado, sin diferencias en eventos isquémicos.....	150
<b>Tabla 39.</b> Estudios aleatorizados que no reportan diferencias entre eventos isquémicos y riesgo de sangrado.....	151
<b>Tabla 40.</b> Estudios que evalúan DAPT $< 12$ meses en pacientes con SCA.....	164
<b>Tabla 41.</b> Estudios que evalúan monoterapia en pacientes con SCA.....	169

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Clasificación de los síndromes coronarios agudos.....	29
<b>Figura 2.</b> Ejemplo clínico de SCACEST.....	30
<b>Figura 3.</b> Ejemplo clínico de SCASEST.....	30
<b>Figura 4.</b> Defunciones según causa de muerte por capítulos de la CIE-10 y sexo. Año 2021. Tasas brutas por 100.000 habitantes.....	32
<b>Figura 5.</b> Mortalidad por cardiopatía isquémica en la UE, 2019 (o año más cercano). 33	
<b>Figura 6.</b> Tasa de mortalidad por cardiopatía isquémica ajustada por edad por 100.000 hab. según Comunidad Autónoma en 2021.....	34
<b>Figura 7.</b> Incidencia y prevalencia estandarizadas por edad de la cardiopatía isquémica en los países miembros de la Sociedad Europea de Cardiología.....	35
<b>Figura 8.</b> Tasas de Morbilidad Hospitalaria por angina de pecho e infarto agudo de miocardio por 100.000 habitantes para cada comunidad autónoma. Año 2020.....	36
<b>Figura 9.</b> Mecanismos causantes de los síndromes coronarios agudos.....	38
<b>Figura 10.</b> Lesiones precursoras de aterosclerosis. Engrosamiento intimal y xantoma intimal.....	40
<b>Figura 11.</b> Engrosamiento intimal patológico.....	41
<b>Figura 12.</b> Ateroma de capa fibrosa (o fibroateroma) con y sin hemorragia.....	44
<b>Figura 13.</b> Fibroateroma de capa fina.....	46
<b>Figura 14.</b> Rotura de placa.....	48
<b>Figura 15.</b> Erosión de placa.....	53
<b>Figura 16.</b> Nódulo calcificado.....	55
<b>Figura 17.</b> Puntos clave sobre la evolución y progresión de la placa y su correlación clínica.....	56
<b>Figura 18.</b> Mecanismos de activación plaquetaria durante el daño vascular.....	58
<b>Figura 19.</b> Estratificación de riesgo para la selección del momento de la angiografía invasiva por SCASEST.....	64
<b>Figura 20.</b> Escala de riesgo TIMI para SCACEST para predecir mortalidad a los 30 días.....	73
<b>Figura 21.</b> Tasa de eventos (mortalidad por todas las causas, IM, e isquemia severa recurrente que obliga a revascularización urgente) a los 14 días según la escala de riesgo TIMI para SCASEST.....	74
<b>Figura 22.</b> Calculadora de riesgo GRACE para muerte o IM desde el ingreso hasta 6 meses posterior al alta (modelo simplificado).....	75
<b>Figura 23.</b> Tasas de sangrado mayor entre pacientes tratados con 2 o más antitrombóticos, que se someten a una estrategia invasiva o conservadora, según la escala de riesgo de sangrado CRUSADE.....	76
<b>Figura 24.</b> Cálculo de la puntuación de la escala PRECISE-DAPT.....	78
<b>Figura 25.</b> Evaluación de riesgos para guiar la terapia antiplaquetaria en pacientes con enfermedad coronaria y tratamiento percutáneo.....	81
<b>Figura 26.</b> Algoritmo de tratamiento antiplaquetario posterior a la ICP en pacientes con SCA.....	82
<b>Figura 27.</b> Recomendaciones de consenso para el cambio entre inhibidores de P2Y12.....	89

<b>Figura 28.</b> Factores de riesgo de la población general.....	106
<b>Figura 29.</b> Clasificación de Killip-Kimball en la población estudiada.....	108
<b>Figura 30.</b> Inhibidor de P2Y12 indicado al alta.....	110
<b>Figura 31.</b> Tipo de SCA entre grupos de duración de DAPT.....	112
<b>Figura 32.</b> Clasificación de Killip-Kimball entre grupos de duración de DAPT.....	112
<b>Figura 33.</b> Tipo de inhibidor de P2Y12 entre grupos de duración de DAPT.....	114
<b>Figura 34.</b> Curva de Kaplan-Meier para eventos cardiovasculares mayores entre grupos de duración ( $\leq 12$ meses y $> 12$ meses) de DAPT.....	116
<b>Figura 35.</b> Curva de Kaplan-Meier para mortalidad entre grupos de duración ( $\leq 12$ meses y $> 12$ meses) de DAPT.....	117
<b>Figura 36.</b> Curva de Kaplan-Meier para ictus entre grupos de duración ( $\leq 12$ meses y $> 12$ meses) de DAPT.....	117
<b>Figura 37.</b> Curva de Kaplan-Meier para eventos isquémicos entre grupos de duración ( $\leq 12$ meses y $> 12$ meses) de DAPT.....	118
<b>Figura 38.</b> Curva de Kaplan-Meier para sangrado mayor (BARC $\geq 2$ ) entre grupos de duración ( $\leq 12$ meses y $> 12$ meses) de DAPT.....	119
<b>Figura 39.</b> Curva de Kaplan-Meier para eventos cardiovasculares mayores entre grupos de PRECISE-DAPT $< 25$ y $\geq 25$ y duración ( $\leq 12$ meses y $> 12$ meses) de DAPT.....	130
<b>Figura 40.</b> Curva de Kaplan-Meier para mortalidad entre grupos de PRECISE-DAPT $< 25$ y $\geq 25$ y duración ( $\leq 12$ meses y $> 12$ meses) de DAPT.....	131
<b>Figura 41.</b> Curva de Kaplan-Meier para ictus entre grupos de PRECISE-DAPT $< 25$ y $\geq 25$ y duración ( $\leq 12$ meses y $> 12$ meses) de DAPT.....	132
<b>Figura 42.</b> Curva de Kaplan-Meier para eventos isquémicos entre grupos de PRECISE-DAPT $< 25$ y $\geq 25$ y duración ( $\leq 12$ meses y $> 12$ meses) de DAPT.....	133
<b>Figura 43.</b> Curva de Kaplan-Meier para sangrado mayor (BARC $\geq 2$ ) entre grupos de PRECISE-DAPT $< 25$ y $\geq 25$ y duración ( $\leq 12$ meses y $> 12$ meses) de DAPT.....	134
<b>Figura 44.</b> Curva de Kaplan-Meier para eventos cardiovasculares mayores entre grupos de DAPT-score $< 2$ y $\geq 2$ y duración ( $\leq 12$ meses y $> 12$ meses) de tratamiento antiagregante.....	142
<b>Figura 45.</b> Curva de Kaplan-Meier para mortalidad entre grupos de DAPT-score $< 2$ y $\geq 2$ y duración ( $\leq 12$ meses y $> 12$ meses) de tratamiento antiagregante.....	143
<b>Figura 46.</b> Curva de Kaplan-Meier para ictus entre grupos de DAPT-score $< 2$ y $\geq 2$ y duración ( $\leq 12$ meses y $> 12$ meses) de tratamiento antiagregante.....	144
<b>Figura 47.</b> Curva de Kaplan-Meier para eventos isquémicos entre grupos de DAPT-score $< 2$ y $\geq 2$ y duración ( $\leq 12$ meses y $> 12$ meses) de tratamiento antiagregante.....	145
<b>Figura 48.</b> Curva de Kaplan-Meier para sangrado mayor (BARC $\geq 2$ ) entre grupos de DAPT-score $< 2$ y $\geq 2$ y duración ( $\leq 12$ meses y $> 12$ meses) de tratamiento antiagregante.....	146

# **RESUMEN**

**Introducción:** El debate sobre la duración óptima de la doble antiagregación plaquetaria (DAPT) sigue siendo divisivo ya que debe individualizarse según los riesgos de eventos isquémicos o hemorrágicos del paciente. Los datos sobre DAPT prolongada, hasta la fecha, no son concluyentes. Además de esto, algunos de los ensayos pueden no ser aplicables en la era actual de los stent liberadores de fármacos. Se han validado múltiples escalas para evaluar el perfil de riesgo del paciente y predecir eventos de sangrado durante los primeros meses después de la intervención coronaria percutánea (ICP) como a más largo plazo.

**Objetivos:** este estudio pretendió evaluar los resultados a largo plazo de la estrategia de DAPT prolongada para pacientes que ingresaron por síndrome coronario agudo (SCA) sometidos a ICP, y evaluar si la duración de la terapia se correspondía a la recomendación de las escalas PRECISE-DAPT o DAPT-score de ambas ser aplicadas durante el ingreso, posterior a la ICP índice. Adicionalmente, evaluamos las tasas de eventos cardiovasculares mayores y de sangrado a largo plazo en aquellos pacientes con duración de DAPT concordantes y discordantes.

**Métodos:** de forma retrospectiva, fueron identificados 750 pacientes consecutivos con SCA de cuatro hospitales de Madrid. Los pacientes se dividieron en duración de DAPT  $\leq 12$  meses y  $> 12$  meses. Además, se evaluó el perfil de riesgo isquémico y hemorrágico de los pacientes mediante el cálculo de ambas escalas PRECISE-DAPT y DAPT-score. A continuación, los pacientes se concentraron en grupos dicotómicos según las puntuaciones de las escalas y subclasificados en dos subgrupos de acuerdo con la duración del tratamiento, con una media de seguimiento de 48 meses.

**Resultados:** Los pacientes con DAPT  $> 12$  meses tuvieron mayor incidencia no ajustada de eventos cardiovasculares mayores (MACE) (11,6% vs 17,3%) y nueva revascularización (3,7% vs 8,7%). No se observaron diferencias significativas en

mortalidad por todas las causas, muerte cardíaca, infarto de miocardio, trombosis del stent y accidente cerebrovascular. En este estudio no se detectaron diferencias en las tasas de eventos de sangrado mayor (7,4% vs 6,3%). Los predictores de riesgo independientes para MACE en análisis de regresión multivariable de Cox fueron la edad (HR: 1.04, IC 95%: 1.02–1.06,  $p < 0,001$ ) y la enfermedad multivazo (HR: 2.26, IC 95%: 1.31–3.91,  $p = 0,003$ ). El predictor protector independiente fue la hemoglobina normal (HR: 0.88, IC 95%: 0.79–0.99,  $p = 0,034$ ).

Cuando se aplicaron las escalas, los pacientes con PRECISE-DAPT  $< 25$  y duración del tratamiento  $> 12$  meses presentaron mayores tasas de nueva revascularización (3,9% vs 8,4%), sin diferencias en MACE, eventos isquémicos o hemorrágicos. Entre los pacientes del grupo de DAPT-score, aquellos con una puntuación  $< 2$  y una duración de DAPT  $> 12$  meses tuvieron una mayor incidencia no ajustada de MACE (11,4% vs 21,8%), reingreso por angina (2% vs 7,9%), nueva revascularización (2% vs 11,9%) y revascularización del vaso diana (TVR) (0,4% vs 5,9%). El modelo de riesgos proporcionales de Cox mostró que los pacientes con tratamiento  $> 12$  meses tenían un mayor riesgo de MACE (HR: 1,78, IC 95%: 1,02–3,11,  $p = 0,043$ ), reingreso por angina (HR: 4,18, IC 95%: 1,37–12,79,  $p = 0,012$ ), nueva revascularización (HR: 12,95, IC 95%: 2,76–60,86,  $p = 0,001$ ) y TVR (HR: 17,80, IC 95%: 2,12–149,57,  $p = 0,008$ ) durante el tiempo estudiado. El índice de concordancia Kappa de 0,31, sugiere baja concordancia entre puntuaciones.

**Conclusiones:** En esta cohorte de pacientes con SCA tratados con ICP e implante de stent y 1 año de DAPT, hubo una mayor tasa de MACE y nueva revascularización no asociada con TVR en pacientes con tratamiento más prolongado. Además, se observó recomendaciones contradictorias para la duración del tratamiento luego de la aplicación de ambas escalas PRECISE-DAPT y DAPT-score en el ingreso. Los pacientes con DAPT-score  $< 2$  y  $> 12$  meses de tratamiento fueron más propensos a MACE, reingreso

por angina, nueva revascularización y TVR. Los pacientes con PRECISE-DAPT <25 y DAPT >12 meses tuvieron tasas de nueva revascularización más altas. No se observaron diferencias en los eventos de sangrado en todos los grupos.

# **ABSTRACT**

**Background:** The debate regarding the ideal duration of dual antiplatelet therapy (DAPT) remains divisive and must be individualized to the patients ischaemic and bleeding risks. The data regarding prolonged DAPT to date is inconclusive. In addition to this, some of the trials may not be applicable in the current drug-eluting stent era. Several scores have been validated to assess the patient risk profile and predicting bleeding events both during the first months following percutaneous coronary intervention (PCI) and in the longer term.

**Aims:** This study intended to evaluate the long-term outcomes of prolonged DAPT therapy for patients presenting with acute coronary syndrome (ACS) who underwent to PCI, and to evaluate how patient's DAPT duration corresponded to their PRECISE-DAPT or DAPT-score recommendation if applied on the admission following the index PCI. In addition, we evaluated the long-term major cardiovascular and bleeding rates in those patients with concordant and discordant DAPT durations.

**Methods:** In a retrospective manner, were identified 750 consecutive ACS patients from four centres in Madrid. Patients were divided into either DAPT <12 months or DAPT >12 months. In addition, the patients' ischaemic and bleeding risk profile were assessed by calculating both their PRECISE-DAPT and DAPT scores. Patients were then grouped in dichotomic groups according to the score punctuations and were subclassified into two groups according to DAPT duration, with a mean follow-up of 48 months.

**Results:** Patients with DAPT >12 months had a higher non-adjusted incidence of Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) (11.6% vs 17.3%) and new revascularization (3.7% vs 8.7%). No significant differences in all-cause death, cardiac death, myocardial infarction, stent thrombosis and stroke were noted. In this study, the differences in the major bleeding event rates were detected (7.4% vs. 6.3%). Independent risk predictors of MACE in the multivariable Cox regression analysis were age (HR: 1.04, 95% CI: 1.02–

1.06,  $p < 0.001$ ) and multivessel disease (HR: 2.26, 95% CI: 1.31–3.91,  $p = 0.003$ ). The independent protective predictor was normal haemoglobin (HR: 0.88, 95% CI: 0.79–0.99,  $p = 0.034$ ).

When scores were applied, patients with PRECISE-DAPT  $< 25$  and DAPT length  $> 12$  months presented higher rates of new revascularization (3.9% vs 8.4%), with no differences in MACE, ischemic or bleeding events. Amongst patients in the DAPT-score group, those with a score  $< 2$  and DAPT length  $> 12$  months had a higher non-adjusted incidence of MACE (11.4% vs 21.8%), readmission due to angina (2% vs 7.9%), new revascularization (2% vs 11.9%) and TVR (0.4% vs 5.9%). Cox proportional hazard model showed that patients with DAPT  $> 12$  months had a higher risk of MACE (HR: 1.78, 95% CI: 1.02–3.11,  $p = 0.043$ ), readmission due to angina (HR: 4.18, 95% CI: 1.37–12.79,  $p = 0.012$ ), new revascularization (HR: 12.95, 95% CI: 2.76–60.86,  $p = 0.001$ ) and TVR (HR: 17.80, 95% CI: 2.12–149.57,  $p = 0.008$ ) over the studied time. Kappa concordance index of 0.31, suggests low concordance between scores.

**Conclusions:** In this study cohort of ACS patients treated with PCI with stent implantation and 1 year of DAPT, there was an associated increased rate of MACE and repeat revascularization not associated with TVR in patients with longer DAPT. In addition, we noted conflicting recommendations following the application of both PRECISE-DAPT and DAPT scores at baseline. Patients with DAPT-score  $< 2$  and  $> 12$  months of therapy were more prone to MACE, readmission due to angina, new revascularization and TVR. Patients with PRECISE-DAPT  $< 25$  and DAPT  $> 12$  months had higher new revascularization rates. No differences in bleeding events were seen across all the groups.

## **ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS**

AAS: ácido acetilsalicílico.

ACO: anticoagulación oral.

ACOD: anticoagulante oral directo.

ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea.

ADP: adenosín difosfato.

AHA: American Heart Association.

AI: angina inestable.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

AIT: accidente isquémico transitorio.

AMP: adenosín monofosfato.

ARC-HBR: Academic Research Consortium for High Bleeding Risk.

ARTIC-interruption: Antiplatelet Strategy vs a Monitoring-Guided Strategy for Drug-Eluting Stent Implantation, and of Treatment Interruption vs Continuation One Year After Stenting.

ATP: adenosín trifosfato.

AUGUSTUS: Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation.

BARC: Bleeding Academic Research Consortium.

CABG: cirugía de derivación aortocoronaria (Coronary Artery Bypass Graft).

CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica.

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades.

COMPASS: Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies.

COX: ciclooxigenasa.

CRUSADE: Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines.

CYP: citocromo.

DA: arteria descendente anterior.

DAPT: doble antiagregación plaquetaria.

DAPT-STEMI: Six months versus 12 months dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in ST-elevation myocardial infarction.

DES-LATE: Duration of Clopidogrel Therapy After Drug-Eluting Stent.

DM: diabetes mellitus.

EAC: enfermedad arterial coronaria.

EAP: enfermedad arterial periférica.

ECG: electrocardiograma.

ENTRUST-AF PCI: Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ERC: enfermedad renal crónica.

ESC: European Society of Cardiology.

ESSENCE: Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Unstable Angina and Non-Q-Wave MI.

FA: fibrilación auricular.

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

GLOBAL-LEADERS: A Clinical Study Comparing Two Forms of Antiplatelet Therapy After Stent Implantation.

GP: glicoproteína.

GRACE: Registro Global de Eventos Coronarios Agudos.

HB: hemoglobina.

HR: Hazard ratio.

HTA: hipertensión arterial.

IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST.

IC: insuficiencia cardiaca.

ICP: intervención coronaria percutánea.

IM: infarto de miocardio.

IMC: índice de masa corporal.

INCLASNS: Indicadores clave del Sistema Nacional de Salud.

INE: Instituto Nacional de Estadística.

InTIME: Intravenous NPA for the treatment of infarcting myocardium early.

ITALIC: Is There A Life for DES After Discontinuation of Clopidogrel.

IVUS: ecografía intracoronaria (IntraVascular UltraSound).

LDL: lipoproteínas de baja densidad.

MACE: eventos cardiovasculares mayores.

MCP-1: proteína quimiotáctica de macrófagos-1.

NACE: net adverse cardiovascular events.

NADPH: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato.

NIRS: espectroscopia de infrarrojo cercano (Near-Infrared Spectroscopy).

OCT: tomografía de coherencia óptica (Optical Coherence Tomography).

OPTIDUAL: OPTImal DUAL Antiplatelet Therapy.

OR: odds ratio.

PEGASUS-TIMI 54: Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin–Thrombolysis in Myocardial Infarction 54.

PIONEER AF-PCI: Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI.

PLATO: PLATelet inhibition and patient Outcomes.

PRECISE-DAPT: PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsEquent Dual Anti Platelet Therapy.

PRODIGY: Prolonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia Study.

RE-DUAL PCI: Randomized Evaluation of Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran versus Triple Therapy with Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention.

REDUCE-ACS: Short-term Dual Anti Platelet Therapy in Patients With ACS Treated With the COMBO Dual-therapy Stent.

SCA: síndrome coronario agudo.

SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.

SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

SCC: síndrome coronario crónico.

SMART-DATE: Smart Angioplasty Research Team - safety of 6-month duration of Dual Antiplatelet Therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes.

SRD: riesgo estandarizado.

STOPDAPT-2-ACS: Comparison of Clopidogrel Monotherapy After 1 to 2 Months of Dual Antiplatelet Therapy With 12 Months of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Acute Coronary Syndrome.

TCFA: fibroateroma de capa delgada.

TCI: tronco coronario izquierdo.

TFG: Tasa de filtración glomerular.

THEMIS: The Effect of Ticagrelor on Health Outcomes in Diabetes Mellitus Patients Intervention Study.

TICO: Effect of Ticagrelor Monotherapy vs Ticagrelor With Aspirin on Major Bleeding and Cardiovascular Events in Patients With Acute Coronary Syndrome.

TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction.

TRITON–TIMI: Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel–Thrombolysis in Myocardial Infarction.

TVR: revascularización del vaso diana (target vessel revascularization).

TWILIGHT: Ticagrelor with Aspirin or Alone in High-Risk Patients after Coronary Intervention.

UE: Unión Europea.

WOEST: What is the Optimal antiplatelet & Anticoagulant Therapy in Patients With Oral Anticoagulation and Coronary Stenting.

# **1. INTRODUCCIÓN**

## **1.1 Síndrome Coronario Agudo**

### **1.1.1 Definición**

Los síndromes coronarios agudos (SCA) comprenden la etapa aguda de la enfermedad coronaria, siendo además la presentación clínica más frecuente de la cardiopatía isquémica. Su definición abarca un continuo de manifestaciones de la isquemia miocárdica producida de forma aguda por la formación de trombo intravascular o por el desequilibrio en la oferta/demanda de oxígeno, exista o no obstrucción coronaria. Su evolución y pronóstico dependen de la gravedad y el territorio de la isquemia, así como también, de la presentación clínica del paciente, que va desde la ausencia de síntomas hasta la angina inestable, el infarto agudo de miocardio y la muerte súbita[1].

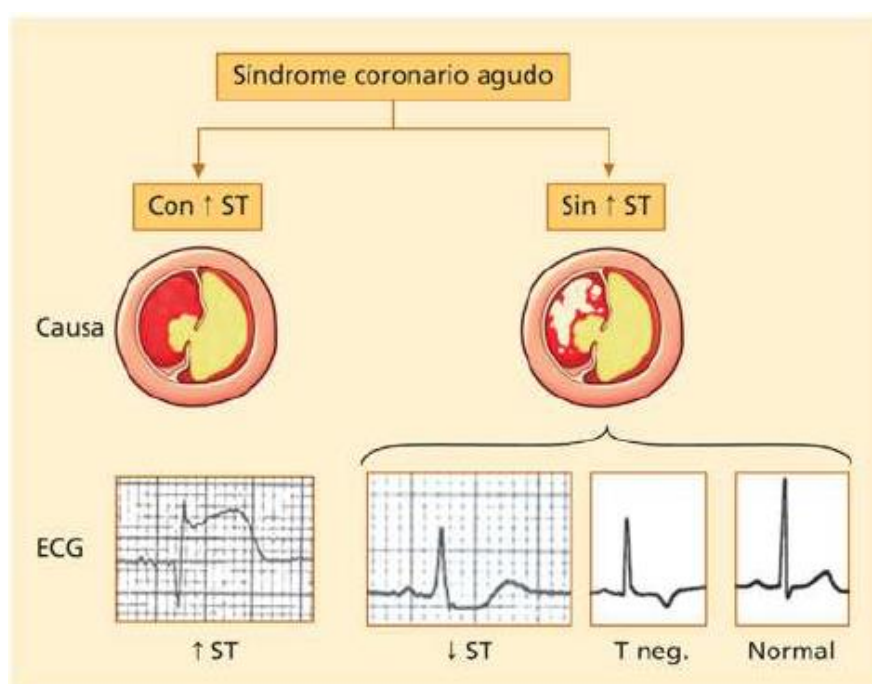
En el contexto del SCA, un concepto que surge habitualmente es el de infarto. La vigente cuarta definición universal del infarto agudo de miocardio lo define como la demostración de necrosis miocárdica en un contexto clínico adecuado con presencia de elevación de biomarcadores cardíacos, preferiblemente la troponina sérica, al menos con un valor >99% del límite de referencia superior junto con uno de los siguientes: síntomas de isquemia, nuevas alteraciones de isquemia en el electrocardiograma (ECG) (nuevos cambios del segmento ST, onda T o nuevo bloqueo de rama izquierda), nuevas ondas Q patológicas, evidencia de nuevo infarto mediante pruebas de imagen cardíacas o trombo intracoronario observado en la angiografía o en la autopsia[2].

### **1.1.2 Clasificación**

Los síndromes coronarios agudos principalmente se clasifican según su presentación electrocardiográfica (Figura 1), siendo estos: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST) en el cual el trombo responsable obstruye por completo la

arteria coronaria causando una isquemia más grave y una necrosis más extensa (figura 2 A-B); y síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) en cuyo caso el trombo provoca una oclusión parcial (figura 3 A-B). Los SCASEST incluyen a los pacientes con angina inestable (AI) y con infarto de miocardio sin elevación del segmento ST, que se diferencian según la presencia o no de necrosis miocárdica[3].

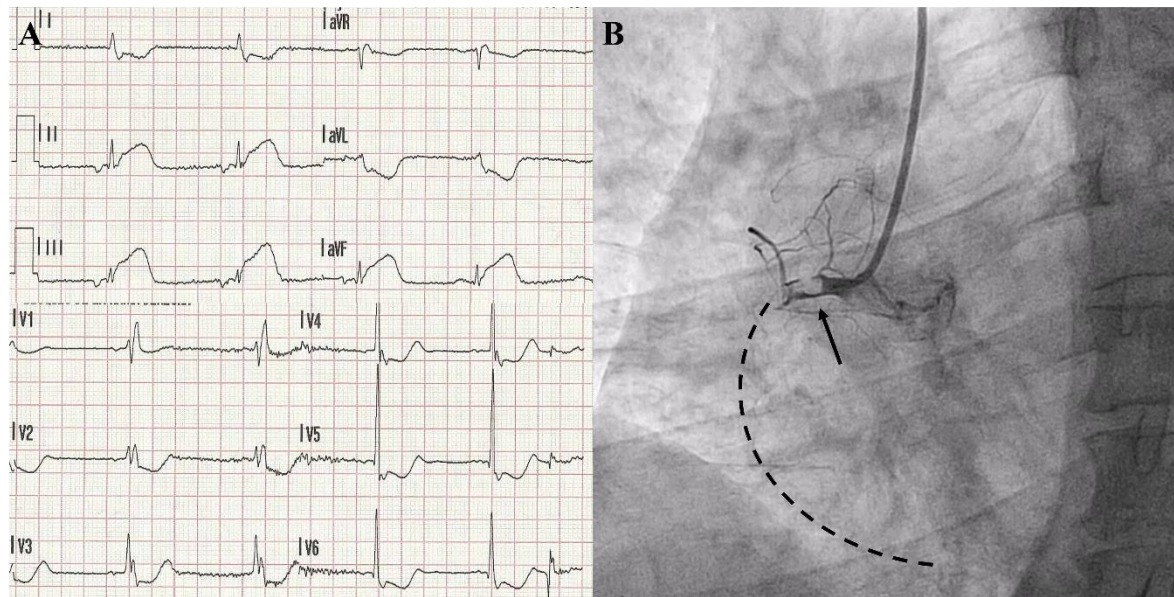
**Figura 1.** Clasificación de los síndromes coronarios agudos.



**Fuente:** Borstnar CR, Cardellach F. Farreras Rozman. Medicina Interna. Elsevier Health Sciences; 2020. 2818 p. pág. 481.

El término “infarto agudo de miocardio” debe emplearse cuando se evidencia la presencia de necrosis miocárdica en una presentación clínica compatible con isquemia miocárdica aguda. De acuerdo con la definición universal[2] (Tabla 1), se distinguen algunas condiciones.

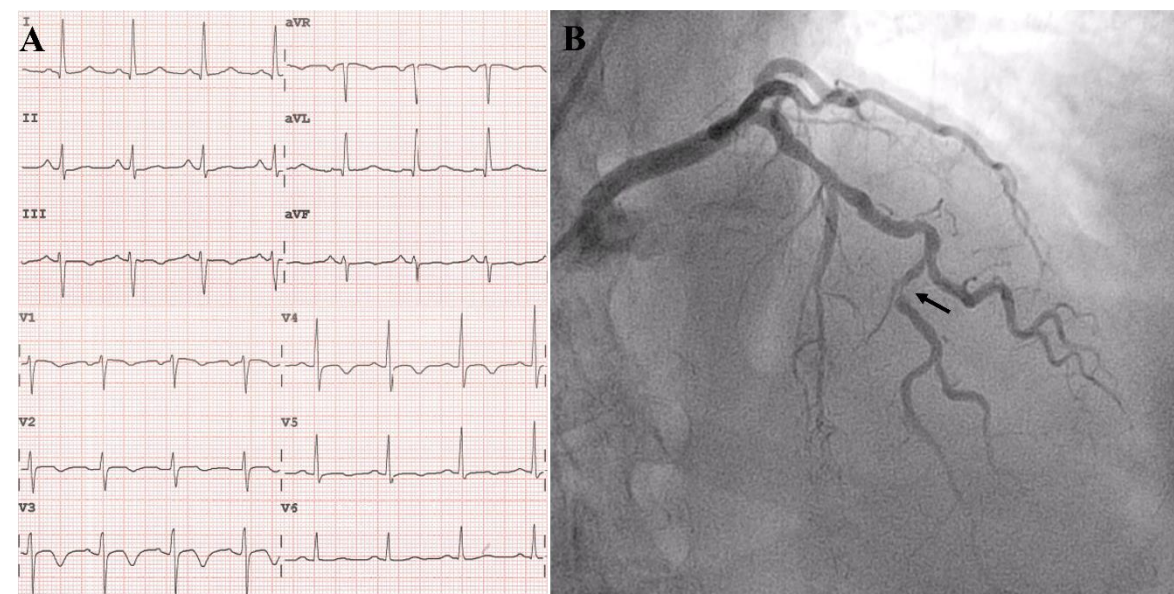
**Figura 2.** Ejemplo clínico de SCACEST.



A, Electrocardiograma que muestra elevación del segmento ST en derivaciones II, III y AVF (cara inferior) con descenso en espejo en I, AVL, V2-V6 (cara anterolateral). B, Angiografía coronaria que muestra presencia de trombo obstruyendo completamente (flecha), de forma aguda, la luz de la coronaria derecha; la línea discontinua muestra el posible recorrido del vaso ocluido.

**Fuente:** Archivo de pacientes de hemodinámica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

**Figura 3.** Ejemplo clínico de SCASEST.



A, Electrocardiograma que muestra ondas T invertidas simétricas en derivaciones V3 y V4 (cara anterior), con una T negativa discreta en V2 y V5, sin otras alteraciones. B, Angiografía coronaria que muestra imagen de aclaramiento en arteria descendente anterior media, que no ocluye completamente el vaso (flecha).

**Fuente:** Archivo de pacientes de hemodinámica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

**Tabla 1.** *Definición universal de infarto agudo de miocardio.*

Tipo 1	Infarto de miocardio espontáneo, relacionado con isquemia debida a un evento coronario primario como erosión de la placa y/o rotura, fisura o disección.
Tipo 2	Infarto de miocardio secundario a desbalance isquémico (incremento en la demanda de oxígeno o aporte disminuido). Ejemplos: espasmo coronario, embolia coronaria, anemia, arritmias, hipertensión o hipotensión.
Tipo 3	Infarto de miocardio causante de muerte cuando no están disponibles los valores de los biomarcadores. Síntomas de isquemia miocárdica con nuevos cambios de isquemia en el ECG o nuevo bloqueo de rama izquierda.
Tipo 4a	Infarto de miocardio asociado con intervención coronaria percutánea.
Tipo 4b	Infarto del miocardio asociado con trombosis del stent documentada por angiografía o autopsia.
Tipo 5	Infarto de miocardio asociado a cirugía de revascularización coronaria.

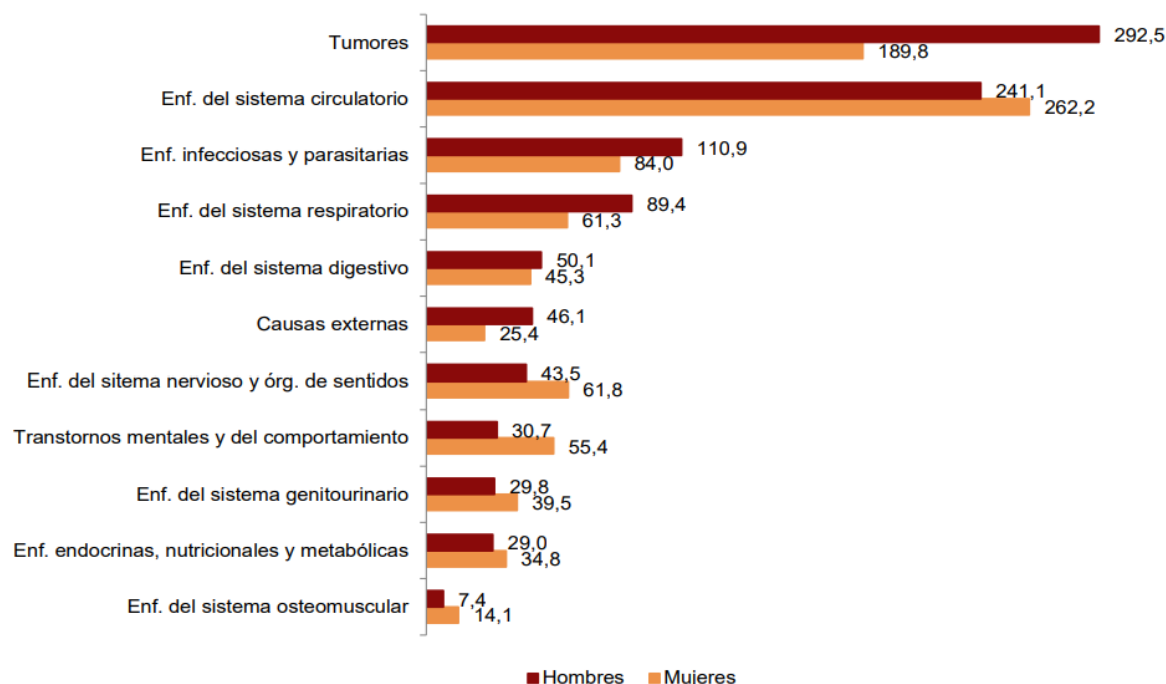
**Fuente:** Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(18):2231-64.

### 1.1.3 Epidemiología

#### 1.1.3.1 Mortalidad

Las enfermedades cardiovasculares actualmente son la segunda causa de muerte en España, siendo sólo superada por la COVID-19, durante la pandemia. En el año 2021, según datos del INE, 119.196 habitantes fallecieron por enfermedad cardiovascular, representando el 26.4% del total; fueron la primera causa de mortalidad femenina (262,2 muertes por cada 100.000 habitantes) y la segunda entre los varones (241,1 por 100.000 habitantes) (Figura 4). Los fallecimientos por estas causas disminuyeron un 1,0% en mujeres y un 0,1% en hombres. Dentro del espectro de la enfermedad cardiovascular, las enfermedades isquémicas del corazón fueron el segundo motivo de muerte más frecuente entre los hombres (con una tasa de 76,5 por 100.000 habitantes) mientras que en mujeres fue la quinta causa, siendo precedida por las enfermedades cerebrovasculares, la demencia, la insuficiencia cardiaca y la COVID-19 (Tabla 2)[4].

**Figura 4.** Defunciones según causa de muerte por capítulos de la CIE-10 y sexo. Año 2021. Tasas brutas por 100.000 habitantes.



**Fuente:** Instituto Nacional de Estadística, Defunciones según la Causa de Muerte, nota de prensa del 19 de diciembre de 2022.

**Tabla 2.** Defunciones según las causas de muerte más frecuentes en España. Año 2021.

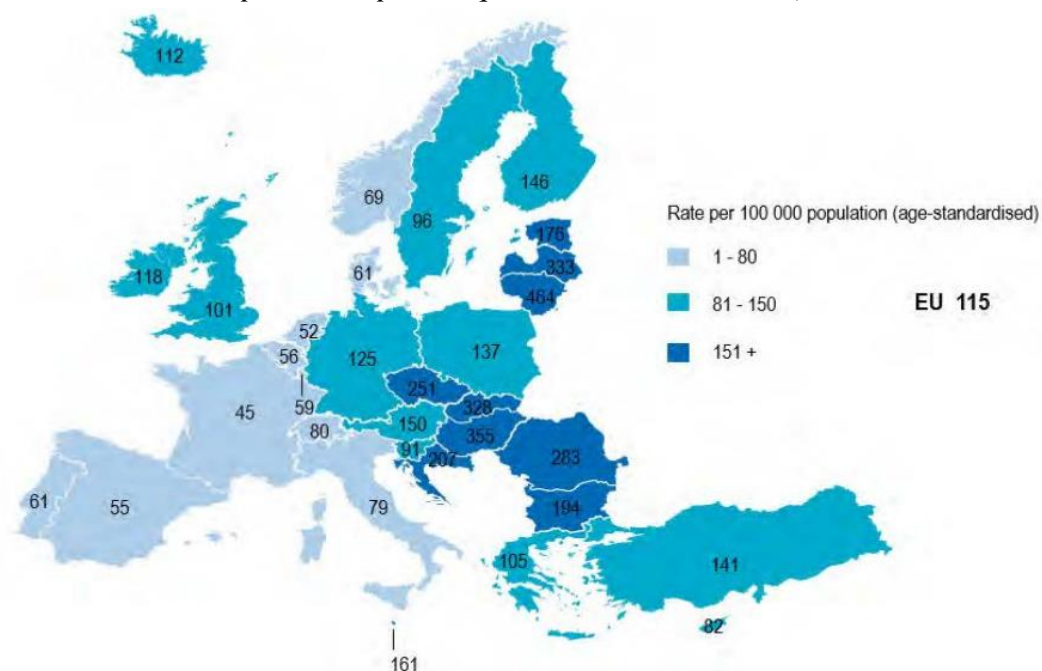
	Total	Hombres	Mujeres
<b>Total enfermedades</b>	450.744	231.410	219.334
Covid-19 virus identificado	39.444	22.449	16.995
Enfermedades isquémicas del corazón	28.852	17.747	11.105
Enfermedades cerebrovasculares	24.858	11.004	13.854
Cáncer de bronquios y pulmón	22.413	16.754	5.659
Insuficiencia cardiaca	20.173	7.739	12.434
Demencia	19.650	6.606	13.044
Enfermedad hipertensiva	14.149	4.678	9.471
Enfermedad de Alzheimer	13.045	3.835	9.210
Enfermedades crónicas de vías respiratorias inferiores	11.295	8.100	3.195
Cáncer de colon	11.021	6.419	4.602
Diabetes mellitus	10.748	4.848	5.900
Cáncer de páncreas	7.663	3.921	3.742
Insuficiencia renal	7.561	3.350	4.211
Neumonía	6.799	3.831	2.968
Cáncer de mama	6.614	86	6.528

**Fuente:** Adaptado de Instituto Nacional de Estadística, Defunciones según la Causa de Muerte, nota de prensa del 19 de diciembre de 2022.

En la Unión Europea (UE), la enfermedad cardiovascular representó más de 1,6 millones de muertes (o el 35% de todas las muertes) en 2019. Unas 530.000 muertes se atribuyeron a cardiopatía isquémica, representando un 11%.

En cuanto al género, en los hombres la mortalidad por cardiopatía isquémica es dos veces más alta que para las mujeres, debido a la mayor prevalencia de factores de riesgo. Las tasas de mortalidad por cardiopatía isquémica son más altas en Lituania, Hungría, Letonia y la República Eslovaca, con tasas estandarizadas por edad de tres a cuatro veces mayores que el promedio de la UE. Los países con menores tasas de mortalidad por cardiopatía isquémica son Francia y los Países Bajos, las cuales son inferiores a la mitad de la media de la UE que se encuentra en 115 por 100.000 habitantes (Figura 5)[5].

**Figura 5.** Mortalidad por cardiopatía isquémica en la UE, 2019 (o año más cercano).

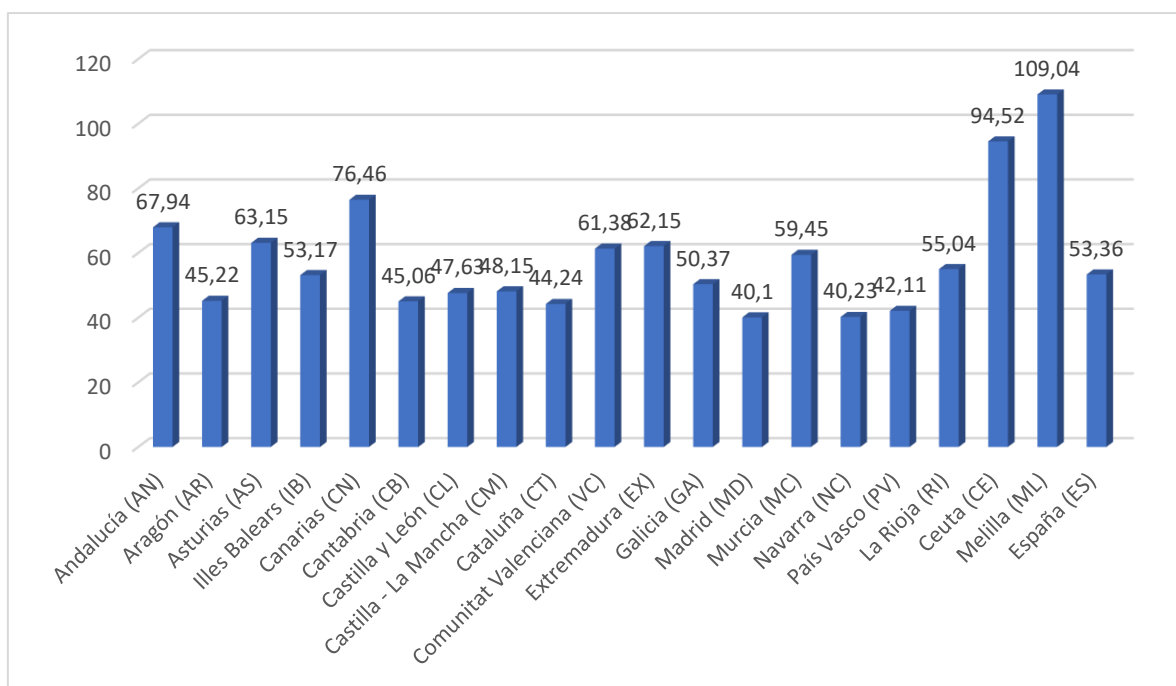


**Fuente:** OECD. Health at a Glance: Europe 2022: State of Health in the EU. Health Statistics 2022.

En el territorio español también se observan diferencias geográficas en la mortalidad por cardiopatía isquémica. Madrid y Navarra conforman las comunidades con una menor tasa

de mortalidad, por otra parte, Ceuta, Melilla y Canarias son las regiones con mayor mortalidad por cardiopatía isquémica[6]. En la figura 6 se observa la tasa de mortalidad por cardiopatía isquémica ajustada por edad según cada comunidad autónoma hasta la última actualización disponible (año 2021), al finalizar la presente tesis doctoral.

**Figura 6.** Tasa de mortalidad por cardiopatía isquémica ajustada por edad por 100.000 hab. según Comunidad Autónoma en 2021.



**Fuente:** Adaptado de Instituto Nacional de Estadística. Estimaciones intercensales de población y Cifras de Población. Extraído de INCLASNS 2022.

### 1.1.3.2 Morbilidad

En 2019, la cardiopatía isquémica fue la manifestación más común de enfermedad cardiovascular incidente con un estimado de 5,8 millones de casos nuevos en los países miembros de la Sociedad Europea de Cardiología. La mediana de la estimación de la incidencia estandarizada según la edad por cada 100.000 habitantes fue de 293,3 (IQR 195,8–529,5). Su prevalencia para 2019 se estimó en 47,6 millones. En tanto que la

mediana de la estimación de la prevalencia estandarizada según la edad por cada 100.000 habitantes de cada país miembro fue de 2895 (IQR 1811–3737) (Figura 7)[7].

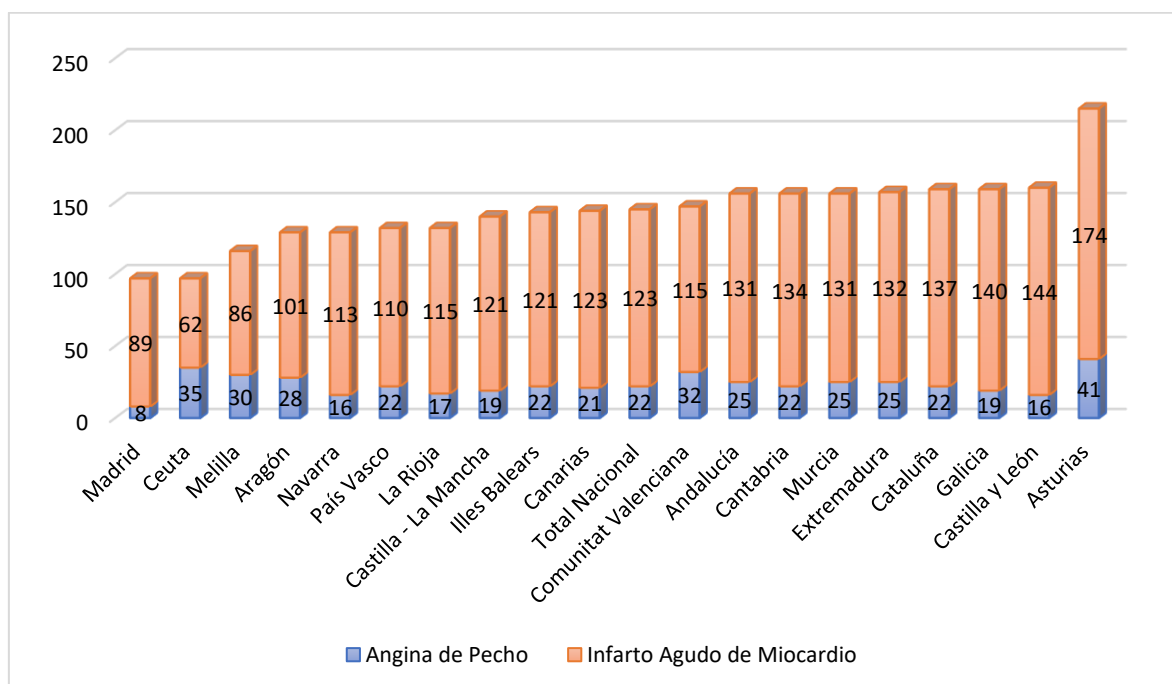
**Figura 7.** Incidencia y prevalencia estandarizadas por edad de la cardiopatía isquémica en los países miembros de la Sociedad Europea de Cardiología.



**Fuente:** Timmis A, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Katus H, De Smedt D, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. Eur Heart J. 2022;43(8):716-99.

Según el Instituto Nacional de Estadística, para el año 2021 en España, los ingresos por enfermedades del aparato circulatorio se cuantificaron en 582.446. La tasa media de ingresos hospitalarios por cardiopatía isquémica se encontraba en 145 por 100.000 habitantes, presentando variaciones entre comunidades autónomas: en la Comunidad de Madrid y Ceuta menos de 100 pacientes por 100.000 habitantes, y superando los 150 pacientes por 100.000 habitantes en otras comunidades como Andalucía, Cantabria, Castilla y León, Cataluña, Extremadura, Galicia, Murcia y Asturias; mientras que en Canarias y la Comunidad Valenciana dicha tasa se encontró cerca de la media nacional, como se observa en la figura 8[8].

**Figura 8.** Tasas de morbilidad hospitalaria por angina de pecho e infarto agudo de miocardio por 100.000 habitantes para cada comunidad autónoma. Año 2021.



**Fuente:** Elaboración propia a partir de datos del Instituto Nacional de Estadística.

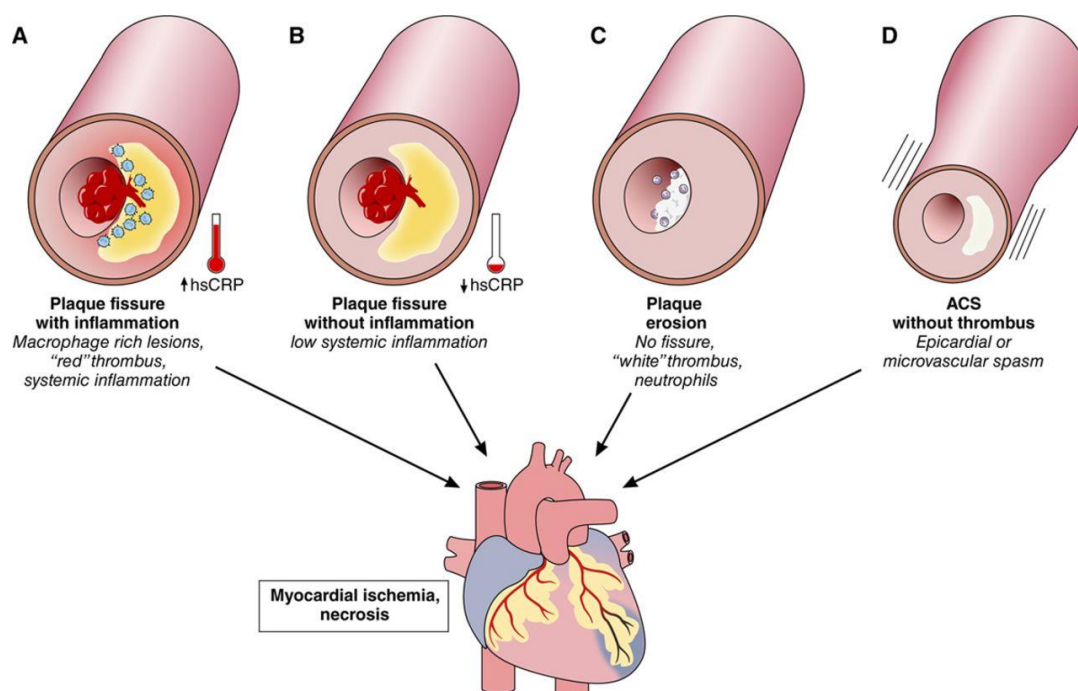
Cabe acotar que, en 2020, tomando en cuenta la crisis sanitaria debido a la pandemia por COVID-19, la angioplastia coronaria en el contexto del infarto agudo de miocardio se

redujo en 1.490 hasta los 21.039 procedimientos (-5,5%). Dicha reducción ocurrió en la mayoría de las comunidades, excepto La Rioja, Galicia, Canarias y Madrid[9], a causa de factores sociales y sanitarios generados por el impacto de la pandemia. No obstante, a finales de año, empezó a constatarse la recuperación en la tasa de procedimientos hasta su normalización ulterior.

#### **1.1.4 Etiología y Fisiopatología**

En los síndromes coronarios agudos, se ha propuesto una clasificación patogénica en la cual dos de los principales mecanismos se relacionan con la trombosis de la arteria coronaria causada por la rotura de la placa aterosclerótica, bien sea con o sin signos de inflamación concomitante (Figura 9 A-B)[10]. Esta diferenciación podría conllevar implicaciones terapéuticas a medida que aparecen fármacos antiinflamatorios eficaces para la aterosclerosis, lo cual resultaría especialmente aplicable a los enfermos con rotura de la placa, aspecto que se reconocería mediante el uso de técnicas de imagen intracoronaria como la tomografía de coherencia óptica (OCT). Pese a todo, hasta el momento no se ha demostrado la utilidad clínica de estos fármacos o su impacto en el pronóstico de la enfermedad[11].

**Figura 9.** Mecanismos causantes de los síndromes coronarios agudos.



A, Rotura (o fisura) de placa asociada a inflamación local y sistémica. B, rotura (o fisura) de placa sin inflamación local. C, Erosión de placa. D, Vasoespasmo.

**Fuente:** Crea F, Libby P. Acute Coronary Syndromes: The Way Forward From Mechanisms to Precision Treatment. *Circulation*. 2017;136(12):1155-66.

Un tercer mecanismo es la erosión de placa (Figura 9 C), cuyo reconocimiento ha aumentado debido a las técnicas de imagen intracoronaria, y cuyo manejo resulta menos agresivo, evitando en algunos casos el implante de stent; y un cuarto mecanismo que está representado por las alteraciones de la fisiología coronaria incluyendo espasmo epicárdico y microvascular (Figura 9 D), el cual se observa en los síndromes coronarios agudos sin trombo o sin estenosis epicárdicas aparentes[10].

Bajo estos criterios, el presente trabajo se enfoca en los mecanismos de rotura de placa aterosclerótica que, por lo general, conllevan a tratamiento invasivo mediante intervención coronaria percutánea (ICP) e implante de stent.

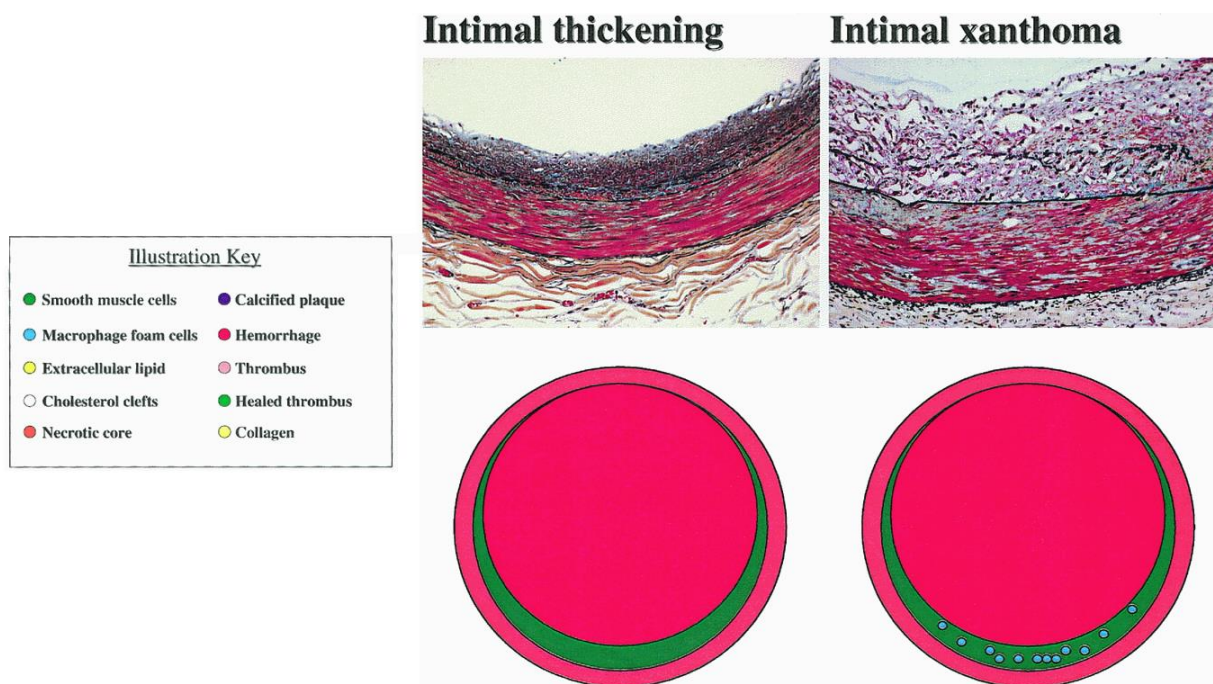
#### 1.1.4.1 Aterogénesis

En la mayoría de los pacientes que se presentan con síndrome coronario agudo, poseen placas ateroscleróticas. Sus etapas progresivas se muestran en las figuras 10-13 [12] y se describen a continuación:

- Engrosamiento intimal y xantoma intimal: comprenden las manifestaciones más tempranas de la aterosclerosis. El engrosamiento intimal consiste en la acumulación de células musculares lisas en una matriz de colágeno y proteoglicanos, pudiendo encontrarse o no infiltración de células inflamatorias (Figura 10).

El término xantoma, también conocido como estría grasa, se refiere a las acumulaciones focales de macrófagos cargados de lípidos dentro de la íntima. Estos hallazgos fueron descritos inicialmente por Stary y colaboradores[13], quienes realizaron análisis histopatológicos minuciosos en autopsias de niños observando estas fases más precoces. Aun así, la distribución de las lesiones a partir de la tercera década de la vida es diferente de las estrías grasas que se observan en niños[14,15].

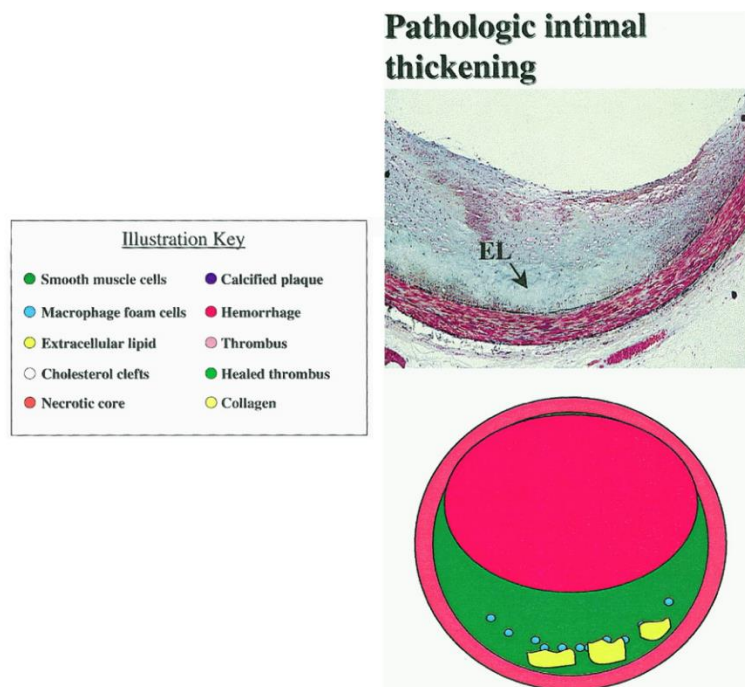
**Figura 10.** Lesiones precursoras de aterosclerosis. Engrosamiento intimal y xantoma intimal.



**Fuente:** Adaptado de Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(5):1262-75.

La siguiente etapa hacia la progresión más avanzada de la placa se llama *engrosamiento intimal patológico* (Figura 11) y se caracteriza por el acúmulo de grupos lipídicos extracelulares que contienen proteoglicanos sin necrosis[12,16]. Este acúmulo de lípidos, además de contener depósitos de lípidos extracelulares, contienen áreas ricas en ácido hialurónico y proteoglicanos, sin células musculares lisas ni células inflamatorias. Estos acúmulos lipídicos tienden a desarrollarse en las capas intimales más profundas cerca de la media. Si hubiese presencia de infiltrados de macrófagos y linfocitos T, estarían cerca de la superficie luminal y restringidos del área de acumulación de lípidos. Por otra parte, dentro de los acúmulos de lípidos es frecuente ver áreas de calcificación temprana que resultan de la necrosis de las células musculares lisas[17].

**Figura 11.** Engrosamiento intimal patológico.



**Fuente:** Adaptado de Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(5):1262-75.

- Inflamación y progresión de la placa: la aterosclerosis se considera como una enfermedad inflamatoria crónica, en la cual, inicialmente debe haber infiltración de monocitos[18]. Cuando en la placa se encuentran lipoproteínas intimaes y sus productos derivados o modificados, provoca una mayor expresión de moléculas de adhesión en la superficie del endotelio. La adhesión de estas células inflamatorias conlleva a la expresión de selectinas, que a su vez van a facilitar la unión firme de los monocitos a las integrinas endoteliales y la transmigración a través de las proteínas de unión endoteliales[19].

Está claro que la oxidación de partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) participa en el comienzo y la progresión de la aterosclerosis y es promovida por macrófagos, células endoteliales y células musculares lisas[20,21]. Esta oxidación puede ocurrir como resultado de las lipoxigenasas, el ácido hipocloroso producido por

la mieloperoxidasa, el óxido nítrico producido por la óxido nítrico sintasa inducible, el anión superóxido producido por la NADPH oxidasa y el hierro derivado del heme[22,23]. Dichas especies reactivas de oxígeno derivan de macrófagos, células endoteliales y células del músculo liso. La LDL oxidada promueve la quimioatracción, por ejemplo, al inducir la secreción de MCP-1 (proteína quimiotáctica de macrófagos-1) por parte de las células endoteliales[23,24]. Asimismo, los macrófagos expresan diversos receptores secuestrantes, que pueden unirse a una amplia variedad de ligandos, incluidas lipoproteínas modificadas, lipoproteínas nativas y fosfolípidos aniónicos, de los cuales varios de ellos facilitan una gran acumulación de ésteres de colesterol intracelular y colesterol libre[22].

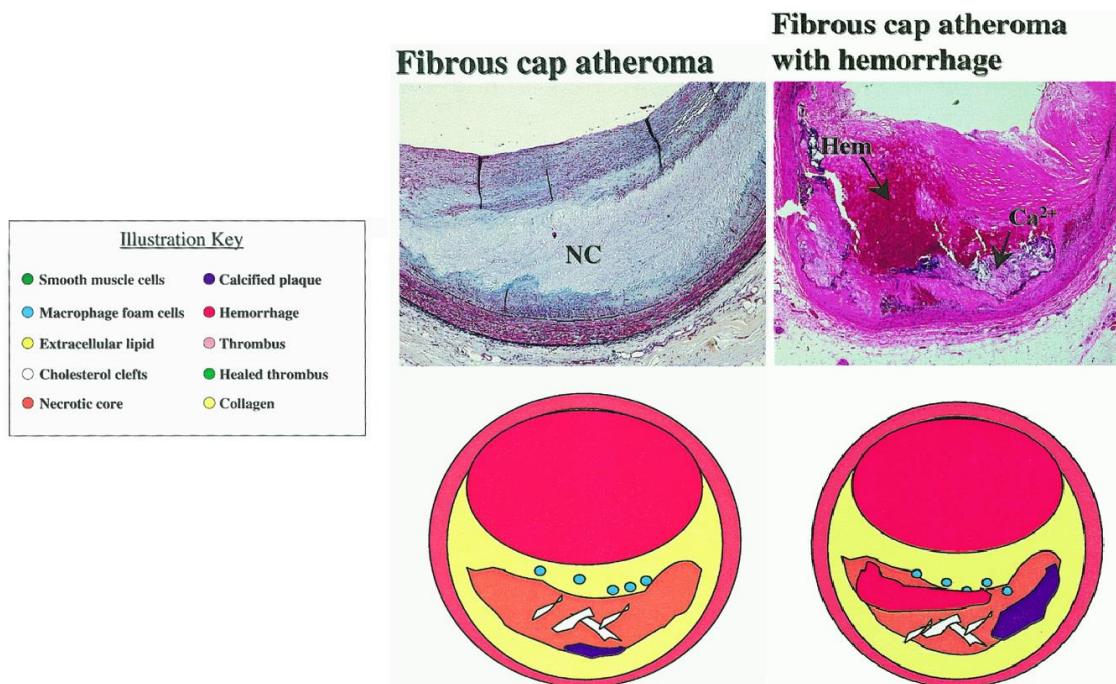
Los macrófagos y las células endoteliales también expresan receptores tipo Toll en su superficie celular y contienen varias moléculas adaptadoras que participan en la señalización posterior[25]. Los receptores tipo Toll activan el factor de transcripción proinflamatorio factor nuclear kappa-B, lo que resulta en la producción de citocinas que incrementan la inflamación local y la proliferación de células del músculo liso[26,27].

- Fibroateroma: se caracteriza por la presencia de un núcleo necrótico generado por la infiltración de macrófagos en los acúmulos de lípidos y está encapsulado por el tejido fibroso circundante (capa fibrosa) (Figura 12). Este núcleo necrótico es originado por la apoptosis de macrófagos cargados de lípidos, que se conocen también como células espumosas, y lípidos derivados del plasma[28,29]. Las células espumosas contienen ésteres de colesterol y colesterol libre. Mientras se produce la progresión de la placa, también aumenta en la misma el contenido de colesterol libre, al igual que aumenta la proporción de colesterol libre y colesterol esterificado[30,31]. Se ha demostrado

que una proporción alta de colesterol libre y fosfolípidos en la membrana celular produce toxicidad celular y, por ende, esta citotoxicidad provocada por el colesterol libre puede contribuir a la necrosis de las células espumosas, la cual difiere de la apoptosis, que conduce a la expansión del core necrótico[32]. Se plantea que la citotoxicidad celular provocada por el colesterol libre, así como también una eliminación errónea de las células apoptóticas contribuyen a aumentar el core necrótico.

La hemorragia intraplaca es otro factor importante que contribuye al aumento del core necrótico (Figura 12). Aunque los macrófagos apoptóticos pueden ser una fuente de colesterol libre en el desarrollo y expansión del core necrótico, es poco probable que el colesterol libre total en las placas provenga únicamente de las células espumosas, ya que una gran parte del colesterol en las células espumosas está esterificado. Algunos de los cristales de colesterol en las lesiones se derivan de los eritrocitos, ya que se observan con frecuencia en los sitios de hemorragia[33]. Además, el contenido de colesterol de la membrana eritrocitaria es el más rico en colesterol libre de todas las células. El origen de la hemorragia es probablemente la fuga de vasa vasorum que se infiltra en la placa principalmente desde la adventicia en respuesta a un entorno hipóxico creado por el aumento de la carga lesional y los macrófagos inflamatorios. La vasa vasorum dentro de las placas normalmente carecen de una membrana basal intacta, están mal estabilizados por los pericitos circundantes y muestran uniones endoteliales deficientes, lo que probablemente sea responsable de su falta de integridad adquirida[34].

**Figura 12.** Ateroma de capa fibrosa (o fibroateroma) con y sin hemorragia.



**Fuente:** Adaptado de Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(5):1262-75.

El ateroma de capa fibrosa puede evolucionar a una lesión que conlleve a estenosis significativa de la luz del vaso posterior a episodios de hemorragia intraplaca, con o sin calcificación y alteración de la superficie. La calcificación se puede observar como pequeñas áreas punteadas de macrófagos muertos dentro del área del núcleo necrótico. Estas microcalcificaciones se fusionan y forman masas mayores que pueden afectar tanto al núcleo necrótico como a la matriz extracelular para formar partículas y fragmentos de calcificación[35].

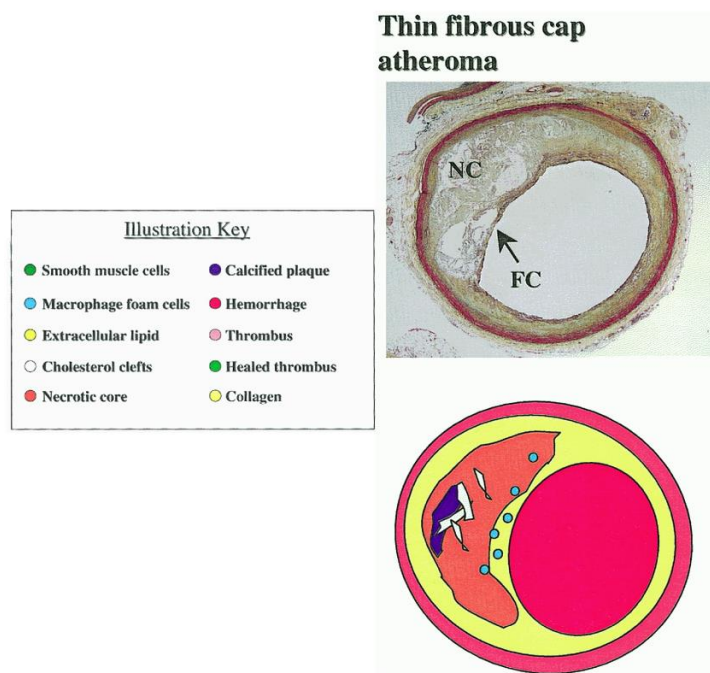
- Remodelado arterial coronario: por lo general, el aumento en el tamaño de la lesión produce un compromiso en el flujo sanguíneo luminal cuando su porcentaje de obstrucción luminal transversal supera el 40%. En placas tempranas, puede ocurrir un aumento compensatorio del vaso (remodelado positivo) independiente de la carga de

la lesión[36,37]. Las placas asociadas con remodelado positivo contienen mayor carga lipídica e infiltración de macrófagos, y tienen mayor inestabilidad; se ha observado en las mismas, signos de rotura aguda, hemorragia intraplaca y fibroateromas de capa fina[38,39].

- Fibroateroma de capa fina: también conocido como placa vulnerable, se define como una lesión de riesgo, ya que contiene un core necrótico grande de aproximadamente el 25% de su área, y su capa es generalmente de menos de 65 micras ( $23\pm 19$  micras en su zona de rotura) de espesor, lo cual predispone a rotura de la placa con la consiguiente formación de trombo luminal (Figura 13)[40].

La formación de estos fibroateromas de capa fina podría ser de novo o posterior a la formación de un fibroateroma, aunque no se ha demostrado in vivo su relación causal. En algunos pacientes, la acción predominante de las metaloproteinasas de la matriz, liberadas por los macrófagos activados que se encuentran debajo de la capa fibrosa rica en colágeno, podría promover el adelgazamiento de la capa. Por el contrario, en otros pacientes predomina la síntesis de colágeno, que producirá aumento del grosor de la capa fibrosa[41]. La capa fibrosa tiene alta infiltración de macrófagos y poca de linfocitos T, así como escasez o ausencia de células musculares lisas[40,42].

**Figura 13.** *Fibroateroma de capa fina.*



**Fuente:** Adaptado de Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(5):1262-75.

Los fibroateromas de capa fina y las placas rotas comparten algunas semejanzas morfológicas, los fibroateromas de capa fina tienden a tener núcleos necróticos más pequeños con menor contenido de macrófagos en la capa y menor calcificación en comparación con la placa rota, y además, producen menor estrechamiento transversal de la luz[43,44].

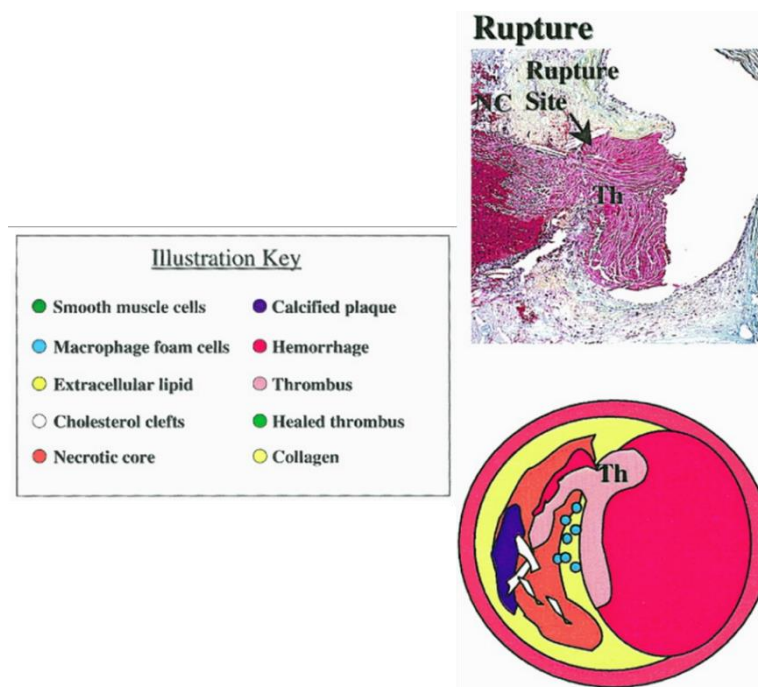
#### 1.1.4.2 Rotura de la placa

Gran parte de los síndromes coronarios agudos se producen por la rotura de la placa, como resultado de la pérdida de integridad de la capa fibrosa que la recubre, o por erosión al alterarse el revestimiento endotelial de la placa. Al producirse la rotura, los componentes del torrente sanguíneo entran en contacto con el contenido del core necrótico, que es altamente trombogénico (Figura 14)[45].

La disrupción en la capa fibrosa permite que tanto los componentes celulares como los no celulares circulantes en el torrente sanguíneo entren directamente en contacto con los elementos trombogénicos del core necrótico, siendo esto responsable de la formación y desarrollo del trombo. El trombo luminal que se produce en el sitio de la rotura suele ser rico en plaquetas, lo que da lugar a un aspecto blanco (trombo blanco), mientras que en los extremos proximal y distal de la trombosis su aspecto es rojo (trombo rojo), ya que su composición viene dada por capas de fibrina y eritrocitos. Ciertos mecanismos como son la infiltración de células musculares lisas, acumulación de proteínas de matriz extracelular como proteoglicanos y colágeno, neovascularización, inflamación y reendotelización de la superficie de la luz, producirán con el tiempo la curación del trombo[46].

La morfología de la placa rota se ve como un trombo intraluminal recubriendo una capa fibrosa fina y rota, y que además está infiltrada por linfocitos T y macrófagos[47]; a su vez, el trombo también está en contacto con el núcleo necrótico subyacente. Esta capa fibrosa está conformada especialmente por colágeno tipo I con varios grados de macrófagos y linfocitos, mientras que las células musculares lisas en el interior de la capa son escasas o están ausentes. El grosor medio de las capas fibrosas rotas es de  $23\pm 19$  micras, y el 95% de la capa mide menos de 65 micras[40]. A pesar que la rotura de la capa suele ocurrir en lo que se cree es su punto más débil, se ha demostrado mediante estudios de autopsia que en la parte media de la capa se produce un número igual de roturas[45]. La rotura de la placa en algunos pacientes se puede relacionar con la cristalización abrupta del colesterol dentro de una placa susceptible a la rotura, sin embargo, se debe confirmar que esto realmente ocurre in vivo[48]. La fisura de la placa se observa en menos del 10% de las lesiones y se asocia típicamente con activación inflamatoria pancoronaria y evidencia sistémica de activación de la inmunidad innata y adaptativa[49,50].

**Figura 14.** *Rotura de placa.*



**Fuente:** Adaptado de Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(5):1262-75.

Los mecanismos exactos de la rotura de la placa se conocen poco. Se ha aceptado que la rotura ocurre en un punto en el que la capa fibrosa está ampliamente infiltrada por macrófagos y linfocitos T, y el núcleo necrótico subyacente es extenso[12,18] y que también se asocia con la activación sistémica de la inmunidad adaptativa[51]. El remodelado positivo y la expansión del núcleo necrótico pueden estar asociados con la progresión de la placa y su vulnerabilidad, y la degradación de la capa fibrosa puede ocurrir debido a la descomposición de proteínas de la matriz extracelular por metaloproteinasas de la matriz secretadas[52]. Estos planteamientos aunados a otros elementos críticos como la apoptosis y las fuerzas reológicas locales, incluyendo el vasoespasmo, se han implicado en el desarrollo de la rotura de la placa.

Proteínas esenciales de la matriz extracelular, como el colágeno y la elastina, se sintetizan en las células del músculo liso vascular a partir de aminoácidos. Los colágenos fibrilares,

especialmente el colágeno tipo I, proporcionan la mayor parte de la resistencia a la tensión de la capa fibrosa. La formación de colágeno puede inhibirse por el interferón gamma que secretan las células T activadas[53]. Además, la activación de las células T conduce a la expresión de ligandos CD40 (CD40L/CD154), que se unen a los receptores CD40 en los linfocitos B, macrófagos y otras células, incluidas las células endoteliales y células musculares lisas[54–56]. La expresión del ligando CD40L en las células T fomenta la proteólisis tisular mediante la liberación de metaloproteinasas de la matriz. Se plantea que la pérdida de colágeno fibrilar debido a las metaloproteinasas de la matriz que se encuentran activadas, es responsable de la disminución del grosor de la capa fibrosa y puede entonces contribuir de forma importante al desarrollo de la rotura de la placa[57,58]. Existen otras proteinasas que logran deteriorar la matriz extracelular, como son las catepsinas (catepsinas S y K) y el inhibidor cistatina C[59]. A diferencia de la descomposición del colágeno por las metaloproteinasas de la matriz, la actividad elastolítica se relaciona más con el remodelado de la matriz y la migración y proliferación de células[60]. La elastólisis tiene mayor importancia como mecanismo en la formación de aneurismas, y la colagenólisis puede ser un determinante principal para la rotura de la placa[61].

Los mecanismos de apoptosis pueden ser fundamentales en el desarrollo de la rotura de la placa[62]. Durante las etapas de progresión y regresión de la placa se ha observado apoptosis de macrófagos y células de músculo liso[63]. En los sitios de rotura de la placa se advierten pocas o ausencia de células musculares lisas, que además son las importantes para la formación de proteínas de la matriz extracelular y el mantenimiento de la capa fibrosa. Se ha demostrado en estudios in vitro que varios mediadores secretados por macrófagos y linfocitos T, como el ligando Fas, el factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , el interferón-gamma, la interleucina-1 y las especies reactivas de oxígeno, pueden promover

la apoptosis de las células musculares lisas[64], que a su vez podría explicar la disminución de las mismas que se observa en el fibroateroma de capa fina y en las placas rotas[65]. Aunque la apoptosis de los macrófagos se observa frecuentemente en los sitios de rotura de la placa, todavía se desconoce si solamente la apoptosis es capaz de conducir al evento primario[66]. Los estudios in vitro han identificado mediadores potentes, como la LDL oxidada, que pueden inducir la apoptosis de los macrófagos[62]. Se ha demostrado que el interferón-gamma induce la apoptosis de los macrófagos THP-1[63], y que también conduce a una mayor síntesis de la proteína 1 quimioatrayente de macrófagos, que puede promover respuestas inflamatorias adicionales.

Estudios biomecánicos y con imagen intracoronaria, específicamente ecografía intravascular (IVUS), han evaluado el papel de la tensión de cizallamiento en la desestabilización de las placas vulnerables[67–69]. Las áreas con mayor tensión circunferencial suelen presentar más deformación[69] y, cuando esta ocurre sobre una capa fibrosa debilitada, puede precipitar la rotura, sobre todo en presencia de microcalcificaciones[70,71].

- Placa vulnerable: se define como cualquier placa con tendencia a la trombosis o con riesgo de progresión rápida, con potencial para convertirse en lesión culpable y desencadenar un SCA independientemente de su morfología específica[72]. Las características morfológicas de las placas vulnerables se han identificado como un gran núcleo lipídico/necrótico con una capa fibrosa delgada (< 65mm), es decir, fibroateroma de capa delgada (TCFA), gran contenido de lípidos, presencia de inflamación activa (infiltración de macrófagos y linfocitos dentro de la placa y degradación del endotelio), remodelación positiva, hemorragia intraplaca, cristales/fisuras de colesterol, microcalcificación y neovascularización; sin embargo,

esta descripción histopatológica de la placa vulnerable carece de pruebas definitivas de datos fisiológicos prospectivos que confirmen una relación de causa y efecto[12,73–75]. Entre las características morfológicas previamente mencionadas, la presencia de fibroateroma de capa fina es una característica crítica, ya que es más propensa a la rotura y está presente en 60-70% de los eventos de trombosis coronaria aguda[12,73]. Las lesiones con estenosis significativas (>90% de obstrucción) también se consideran placas vulnerables debido a que la rápida progresión puede llevar a eventos clínicos[74].

Las técnicas de imagen intracoronarias como IVUS, OCT, la espectroscopia de infrarrojo cercano (NIRS) y la endoscopia intracoronaria, pueden distinguir de forma más certera las placas vulnerables de las placas benignas (Tabla 3)[76].

**Tabla 3.** Comparación entre modalidades de imagen intracoronaria para la detección de características de placas vulnerables.

Características de la placa vulnerable	IVUS estándar	RF-IVUS	NIRS-IVUS	OCT	Angioscopia
Disrupción de placa	++	++	++	+++	++
Trombo	++	++	++	+++	++
Núcleo necrótico rico en lípidos	+	++	+++	++	++
Fibroateroma de capa fina	-	-/+	-	+++	++
Inflamación (macrófagos)	-	-	-	++	-
Cristales de colesterol	-	-	-	++	-
Remodelado positivo	+++	+++	+++	+	-
Carga de placa	+++	+++	+++	+	-
Calcificación irregular	++	++	++	+	-
Hemorragia intraplaca	+	+	+	+	-
Neovascularización	-	-	-	+	-

Indicador – = “no distinguible”; + = “apenas distinguible”; ++ = “moderadamente distinguible”; +++ = “bien delineado”. (IVUS= ecografía intravascular, RF-IVUS= ecografía intravascular-radiofrecuencia, NIRS-IVUS= espectroscopia de infrarrojo cercano ecografía intravascular, OCT= tomografía de coherencia óptica).

**Fuente:** Adaptada de Okada K, Hibi K. Intravascular Ultrasound in Vulnerable Plaque and Acute Coronary Syndrome. *Interv Cardiol Clin.* abril de 2023;12(2):155-65.

- Cicatrización de la placa: los estudios clínicos que han utilizado imagen intravascular, sugieren que la mayoría de los fibroateromas de capa fina tienden a repararse con el tiempo, mientras que un porcentaje más pequeño es propiamente el responsable del SCA[41]. Estas placas reparadas o cicatrizadas aparecen en sitios de rotura previa con formación de trombos, que podrían estar o no asociados con síntomas. Se suelen identificar como una capa fibrosa con una reacción de reparación superpuesta compuesta por células musculares lisas rodeadas de proteoglicanos y/o una matriz rica en colágeno, con o sin fibrina según la fase de reparación[77]. Las roturas cicatrizadas comúnmente exhiben múltiples capas de núcleos necróticos intercalados por tejido fibroso, con los sitios de rotura más antiguos ubicados en la íntima más profunda, lo que sugiere eventos trombóticos previos que conducen secuencialmente a la progresión de la lesión y, por lo tanto, a medida que aumenta el número de roturas puede aumentar el estrechamiento de la luz[78].

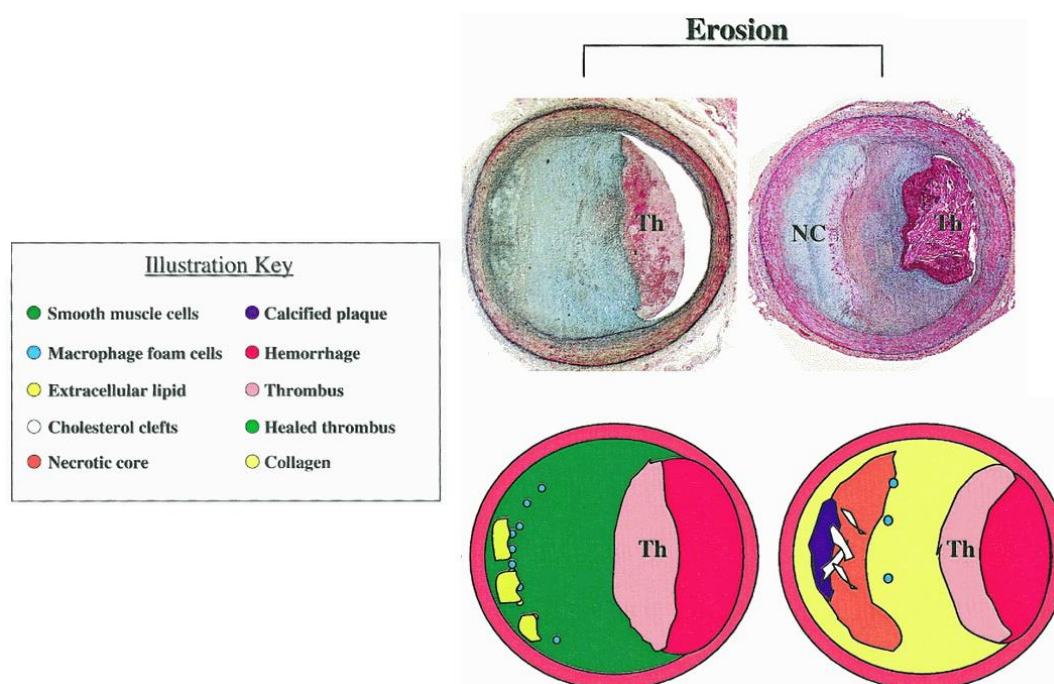
#### **1.1.4.3 Erosión de la placa**

Representa la segunda lesión más común después de la rotura de la placa asociada con la trombosis aguda en la circulación coronaria. Las erosiones se diferencian de las lesiones por rotura, ya que no hay rotura de la capa fibrosa.

Las características celulares primarias de la erosión de la placa incluyen una importante cantidad de células de músculo liso dentro de una matriz rica en proteoglicanos y ausencia de endotelio superficial sin un núcleo lipídico prominente, además de pocos macrófagos y linfocitos T cerca de la superficie (Figura 15) [12,79]. La morfología de la lesión subyacente también difiere de la rotura, ya que involucra lesiones tempranas como engrosamiento intimal patológico o fibroateromas sin un núcleo necrótico extenso, hemorragia o calcificación. No hay comunicación entre el núcleo necrótico y la luz. Por

lo general, hay una región rica en células musculares lisas cerca de la luz que separa el trombo del núcleo necrótico subyacente o del acumulo de lípidos. La ausencia de endotelio, secundaria a la pérdida apoptótica de células endoteliales, permite que la sangre que fluye entre en contacto con el colágeno, lo que conduce a la formación de trombos.

**Figura 15.** *Erosión de placa.*



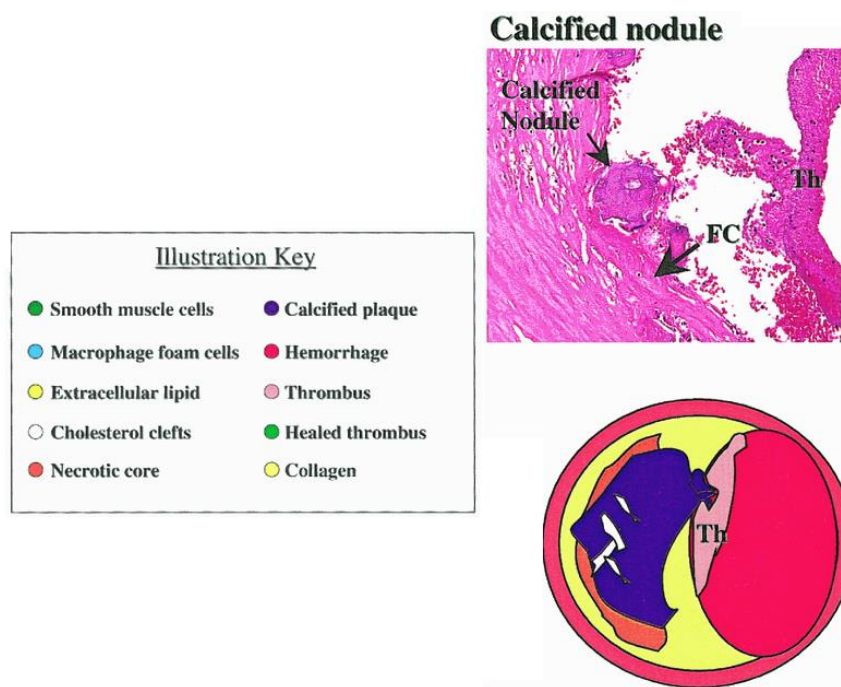
**Fuente:** Adaptado de Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(5):1262-75.

En los sitios de erosión de placa se observa una amplia acumulación de moléculas de la matriz extracelular como hialuronano y versicano (proteoglicanos), mientras que en los casos de rotura hay una acumulación relativamente pequeña de proteoglicanos y hialuronano[79]. La alteración del flujo puede favorecer la activación endotelial con expresión del receptor TLR-2, una acumulación selectiva de hialuronano, un ligando del receptor TLR-2 y reclutamiento de neutrófilos, lo que promueve la desendotelización y la formación de trombos ricos en neutrófilos[80,81]. Estudios de autopsia han reportado

que los trombos coronarios que se forman sobre las placas con erosión contienen una densidad más significativa de células mieloperoxidasa positivas que aquellos trombos que se encuentran sobre las placas rotas[82]. En pacientes con SCA que presentan placa erosionada, los valores de mieloperoxidasa sistémica están elevados en comparación con aquellos que cursan con rotura; esto sugiere que las elevaciones en biomarcadores inflamatorios selectivos podrían reflejar eventos coronarios agudos específicos[82,83]. Los factores de riesgo de erosión no se conocen bien, pudiendo ser diferentes a los de rotura. Se ha planteado que el vasoespasma coronario podría estar implicado en la fisiopatología de la erosión[84].

- Nódulos calcificados: las placas fibrocalcificadas se caracterizan por la presencia de nódulos calcificados densos que interrumpen la superficie luminal y protruyen en la luz del vaso (Figura 16) [12,85,86]. Las lesiones calcificadas son difíciles de identificar in vivo mediante angiografía debido a su limitada resolución, pero se han observado y descrito en aproximadamente el 5-8% de los pacientes con SCA a través de la imagen intracoronaria con OCT[87,88].

**Figura 16.** *Nódulo calcificado.*

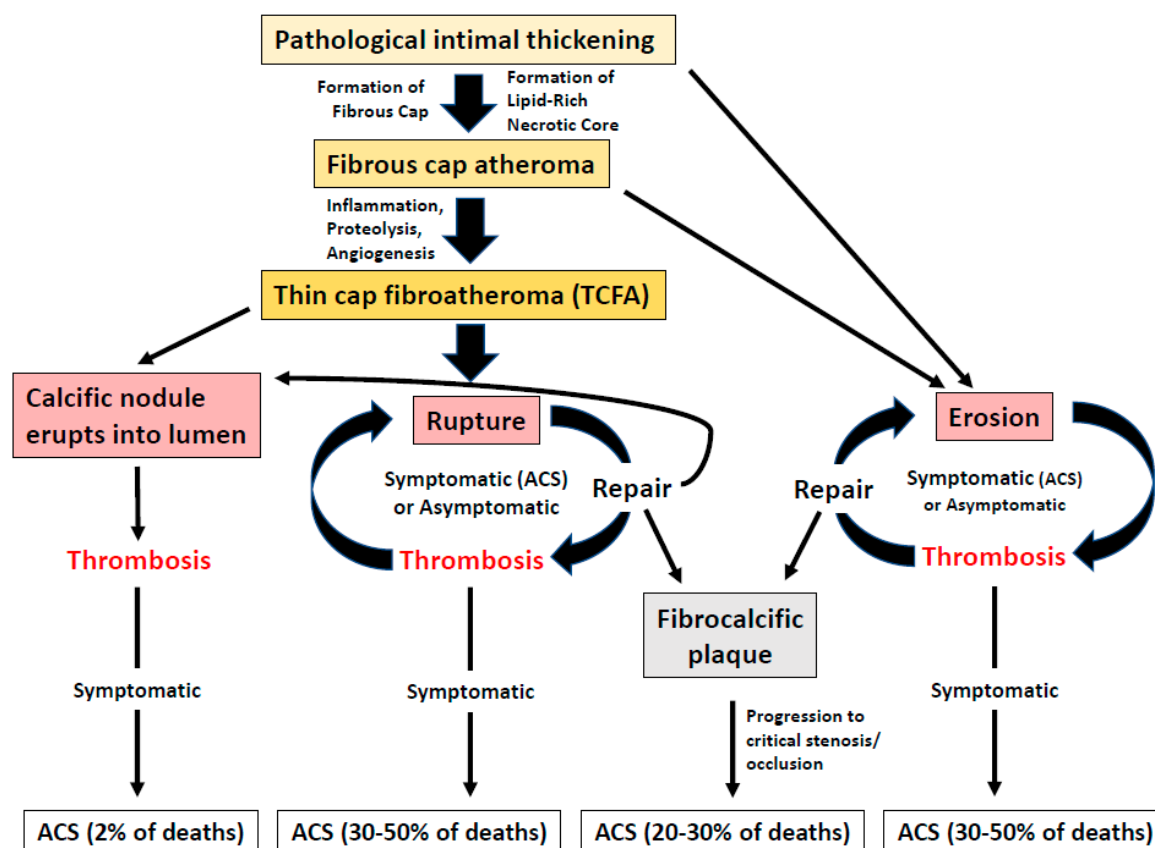


**Fuente:** Adaptado de Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(5):1262-75.

Estas lesiones son generalmente más frecuentes en personas mayores, con alta prevalencia de diabetes y enfermedad renal crónica, con arterias coronarias tortuosas, muy calcificadas, y en la arteria coronaria derecha. Las arterias con calcificación extensa generalmente muestran amplias placas de matriz calcificada con áreas adyacentes de inflamación, fibrosis y neovascularización, que pueden formarse por fragmentación del calcio del core necrótico.

Un resumen de los puntos clave sobre la evolución y progresión de la placa y su correlación con eventos clínicos se muestra en la figura 17.

**Figura 17.** Puntos clave sobre la evolución y progresión de la placa y su correlación clínica.



**Fuente:** Legutko J, Bryniarski KL, Kaluza GL, Roleder T, Pociask E, Kedhi E, et al. Intracoronary Imaging of Vulnerable Plaque-From Clinical Research to Everyday Practice. J Clin Med. 2022;11(22):6639.

## 1.2 Función plaquetaria

El endotelio vascular ejerce el control de la función plaquetaria a través de tres diferentes vías:

- 1) Vía del ácido araquidónico-prostaciclina (ciclooxigenasas 1 y 2): la prostaciclina inhibe la función plaquetaria al aumentar el AMP cíclico intracelular
- 2) Vía L-arginina-óxido nítrico: el óxido nítrico estimula la producción de GMP y reduce el calcio intracelular, necesario para el cambio conformacional que precisa la glicoproteína IIb/IIIa para poder unirse al fibrinógeno

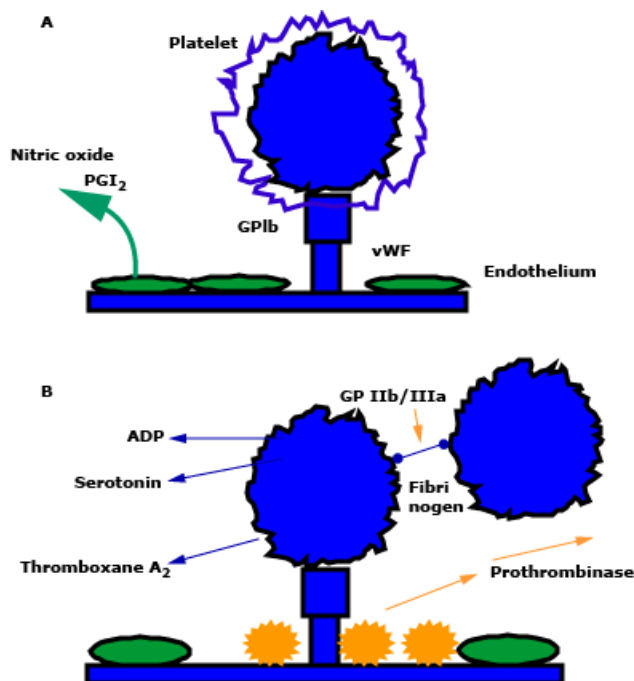
- 3) Vía ecto-ADPasa: reduce el nivel plasmático de nucleótidos (ADP, ATP) y suspende el reclutamiento de plaquetas[89].

La activación de las plaquetas favorece a la formación de la placa de ateroma al exponer ligandos como la P-selectina en la superficie plaquetaria, que promoverá la captación de monocitos y macrófagos en la zona afectada y estimulará la producción de factores de crecimiento. De hecho, la P-selectina se considera una pieza clave en el proceso de adhesión de los monocitos a la pared vascular, y además representa una vía común por la que las alteraciones plaquetarias y la inflamación pueden favorecer el desarrollo de aterosclerosis y también de necrosis miocárdica. El bloqueo de esta vía podría realizarse con inhibidores selectivos de la P-selectina los cuales están en desarrollo[90]. Las plaquetas activadas liberan además mediadores inflamatorios (CD40, interleuquina 1 beta, factor plaquetario 4 y metaloproteinasas de matriz extracelular) que favorecen la quimiotaxis y el paso de monocitos al sitio de la inflamación, y a su vez promueven el desarrollo de la placa aterosclerótica[89]. La interacción del ADP (almacenado y secretado desde los gránulos densos de las plaquetas) con el receptor plaquetario P2Y<sub>12</sub> es fundamental en la activación de las plaquetas y su propagación sobre las plaquetas vecinas, amplificando de esta manera la señal de activación.

El endotelio intacto previene la adherencia plaquetaria por la producción de agentes antiplaquetarios como el óxido nítrico y la prostaciclina. El daño endotelial expone fibras de colágeno a la luz del vaso, lo cual genera una interacción con las plaquetas y produce la adherencia de las mismas al subendotelio de forma directa y a través del factor de von Willebrand, sirviendo además como un fuerte estímulo para la activación plaquetaria (Figura 18)[91].

Para realizar una hemostasia primaria, de la cual se encargan las plaquetas, ocurren cuatro pasos principales como son la adhesión, activación y secreción, agregación y la interacción con factores de coagulación.

**Figura 18.** Mecanismos de activación plaquetaria durante el daño vascular.



Panel A: liberación de inhibidores de la agregación plaquetaria (óxido nítrico, prostaciclina) por el endotelio. Panel B: endotelio roto que expone el subendotelio y conduce a la adherencia plaquetaria que, una vez activadas, se desgranulan y liberan ADP y tromboxano A<sub>2</sub>, además de promover la formación de trombina superficial y el reclutamiento de plaquetas adicionales.

**Fuente:** Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. N Engl J Med. 2008;359(9):938-49.

Inicialmente, la unión de las plaquetas a la zona de lesión vascular se produce mediante la interacción del factor de von Willebrand con su receptor plaquetario, la glicoproteína Ib/V/IX. Durante esta fase de adhesión también se producen interacciones de proteínas adhesivas con sus receptores específicos plaquetarios como son el receptor de laminina ( $\beta$ 1), receptor de fibronectina ( $\alpha$ 5 $\beta$ 1) y receptor de colágeno ( $\alpha$ 2 $\beta$ 1) [89,90,92,93].

Esto da como resultado vías de señalización que inducen a las plaquetas a cambiar su forma, extendiéndose a lo largo de las fibrillas de colágeno y secretando tromboxano A2 y ADP en la circulación. El tromboxano A2 y el ADP liberados estimulan las plaquetas vecinas, haciendo que se activen y, a su vez, secreten tromboxano A2 y ADP adicionales. Además, las plaquetas que se adhieren al lugar del daño vascular contribuyen a través de fosfolípidos procoagulantes a la formación de trombina, la cual convierte el fibrinógeno en bandas de fibrina que capturarán de forma directa otras plaquetas a través de la glicoproteína de la superficie plaquetaria que es la integrina  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 o GP IIb/IIIa, que junto con el reclutamiento de células sanguíneas y plasma, formarán trombo rojo oclusivo[89,94,95].

Durante la agregación y después de ella, las plaquetas segregan muchas sustancias que pueden provocar un mayor acúmulo y activación de plaquetas, vasoconstricción, trombosis y mitogénesis, incluidos el ADP, la serotonina, el factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor de crecimiento de fibroblastos, el factor plaquetario 4 y  $\beta$ -tromboglobulina[96,97]. En un endotelio normofuncionante, se puede ver vasodilatación provocada por serotonina liberada por las plaquetas; sin embargo, en el endotelio disfuncionante o dañado puede inducir vasoconstricción[98]. Las plaquetas activadas también liberan óxido nítrico, cuya manifestación puede prevenir una respuesta excesiva al inhibir el reclutamiento de plaquetas hacia el trombo en crecimiento[99,100].

### **1.3 Papel de las plaquetas en el síndrome coronario agudo**

La rotura de la placa ateromatosa con la consiguiente formación de un trombo oclusivo, es responsable de la mayoría de los eventos isquémicos miocárdicos agudos, como la angina inestable y el infarto de miocardio[101–104]. Sin embargo, la inestabilidad de las

placas se debe también a efectos sistémicos como la inflamación que están más extendidos dentro de la circulación coronaria.

- Trombosis coronaria: Existen interacciones complejas entre la placa aterosclerótica, el daño y la disfunción endotelial, el vasoespasma y la activación plaquetaria.

Inicialmente, el trombo plaquetario blanco a través de la unión plaquetas-fibrina se sitúa a nivel de la rotura de la placa, siendo este trombo blanco el núcleo de la masa trombótica en crecimiento. A continuación, un trombo con mayor contenido de fibrina y eritrocitos, pero con menor cantidad de plaquetas (trombo rojo), se extiende a las zonas contiguas al trombo blanco ayudado por el estasis sanguíneo. Además, cambios en la morfología de la placa producidos por la rotura de la misma, puede causar turbulencias del flujo y nuevas áreas de estasis, conllevando a mayor progresión del trombo[89,105,106]. El factor tisular subendotelial y las plaquetas activadas sirven como estímulos para la formación de trombina. Las plaquetas proporcionan una superficie de membrana para el ensamblaje de factores procoagulantes, dos de los cuales (factores V y VIII) se liberan con la activación plaquetaria. La oclusión trombótica sostenida de la arteria coronaria conduce al infarto agudo de miocardio[107–109]. En pacientes con angina inestable o muerte súbita a causa de trombosis coronaria, los trombos suelen tener una apariencia en capas indicativa de un crecimiento episódico[110]. Este crecimiento episódico puede alternarse con una fragmentación intermitente del trombo, lo que lleva a la embolización distal tanto del trombo como de agregados plaquetarios y producir microinfartos[110,111].

Desde el punto de vista bioquímico, en pacientes con infarto agudo de miocardio y angina inestable, se ha encontrado un aumento de tromboxano A<sub>2</sub> derivado de plaquetas y prostaglandinas, lo cual proporciona apoyo bioquímico para la activación plaquetaria como causa de estos eventos[110,112]. La P-selectina, una proteína

integral de membrana involucrada en la adhesión plaquetaria, se ha encontrado elevada en los pacientes con angina inestable[113]. La tensión de cizallamiento pulsátil, como ocurre en las arterias con estenosis presentes, puede causar agregación plaquetaria a través de una mayor expresión de P-selectina[114]. La tensión de cizallamiento hidrodinámico, resultante de la rotura de la placa, puede activar las plaquetas y causar tanto la agregación plaquetaria a través de la GP IIb/IIIa y el factor de von Willebrand, como la agregación de neutrófilos mediada por plaquetas a través de la regulación al alza de la P-selectina[115]. Las plaquetas agregadas en pacientes con síndromes coronarios agudos producen menos óxido nítrico que las de los pacientes con angina estable o sin angina. Se desconoce la causa de este fenómeno, pero la producción deficiente de óxido nítrico puede aumentar la agregación plaquetaria y la formación de trombos[116].

Los pacientes con eventos cardiovasculares agudos tienen una reactividad plaquetaria aumentada[117] y un tamaño aumentado de las plaquetas, lo cual se ha asociado con trombosis en estos pacientes[118–120]. El aumento en el tamaño de las plaquetas (que puede ser en compensación por una disminución persistente en el recuento de plaquetas) resulta del consumo continuo de plaquetas en la angina inestable; este fenómeno no se observa en el infarto agudo de miocardio[121]. La reactividad plaquetaria se ve también alterada por factores como la edad, colesterol, diabetes, niveles de catecolaminas, tabaquismo, obesidad y consumo de alcohol[40].

- Interacción entre trombosis e inflamación: Las plaquetas también participan en la respuesta inflamatoria y producen mediadores proinflamatorios como el factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor plaquetario 4 y el factor de crecimiento transformante beta, así como el ligando CD40. Las plaquetas poseen muchos

receptores inmunitarios innatos que pueden activarse en el contexto de una infección. Los pacientes con síndromes coronarios agudos tienen interacciones aumentadas entre plaquetas (agregados homotípicos) y entre plaquetas y leucocitos/neutrófilos (agregados heterotípicos). Estos últimos agregados se forman cuando las plaquetas se activan y se adhieren a los leucocitos o neutrófilos circulantes.

Se sugiere que la inflamación desempeña una función importante durante la fase trombótica de los síndromes coronarios agudos. Los leucocitos y los neutrófilos se unen a las plaquetas a través de la P-selectina y la beta-2-integrina, un proceso que requiere que las plaquetas produzcan el factor activador de plaquetas[122–125]. Los leucocitos, a su vez, pueden incrementar la agregación plaquetaria[126,127], y la relación entre la trombosis dependiente de plaquetas y la inflamación también se rige, en parte, por el receptor de superficie plaquetaria CD40 y su unión al ligando CD40. Estas interacciones apuntan a un mecanismo para el acoplamiento de la trombosis y la inflamación durante la isquemia cardíaca y es consistente con el aumento de los síndromes coronarios inestables que se observan después de una infección y que se cree que está mediado por plaquetas[128,129].

#### **1.4 Estratificación y manejo invasivo del síndrome coronario agudo**

El diagnóstico de síndrome coronario agudo se realiza mediante la presentación clínica, hallazgos electrocardiográficos y pruebas bioquímicas que evidencien la presencia de daño miocárdico (creatinquinasa MB y troponina I o T), además de pruebas de imagen (ecocardiograma u otras) que pueden mejorar el rendimiento diagnóstico de las anteriores.

El punto de partida, sin embargo, todavía se basa en la presencia o ausencia de elevación del segmento ST en el electrocardiograma de 12 derivaciones[130].

#### **1.4.1 Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST: Angina inestable e infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST.**

En pacientes con SCASEST, se debe realizar una estratificación precoz para identificar quienes presentan mayor riesgo de eventos cardíacos o complicaciones, y que a su vez pueden beneficiarse de una estrategia terapéutica más agresiva (Figura 19). Las guías clínicas de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) de 2020 para el manejo del SCASEST[131] recomiendan usar puntajes de riesgo establecidos, como el puntaje de riesgo del Registro Global de Eventos Coronarios Agudos (GRACE)[132], que es una de las principales escalas para realizar dicha estratificación. Una puntuación de riesgo GRACE de  $>140$  es uno de los criterios de alto riesgo con lo que se recomienda realizar una angiografía coronaria invasiva dentro de las primeras 24 horas[131].

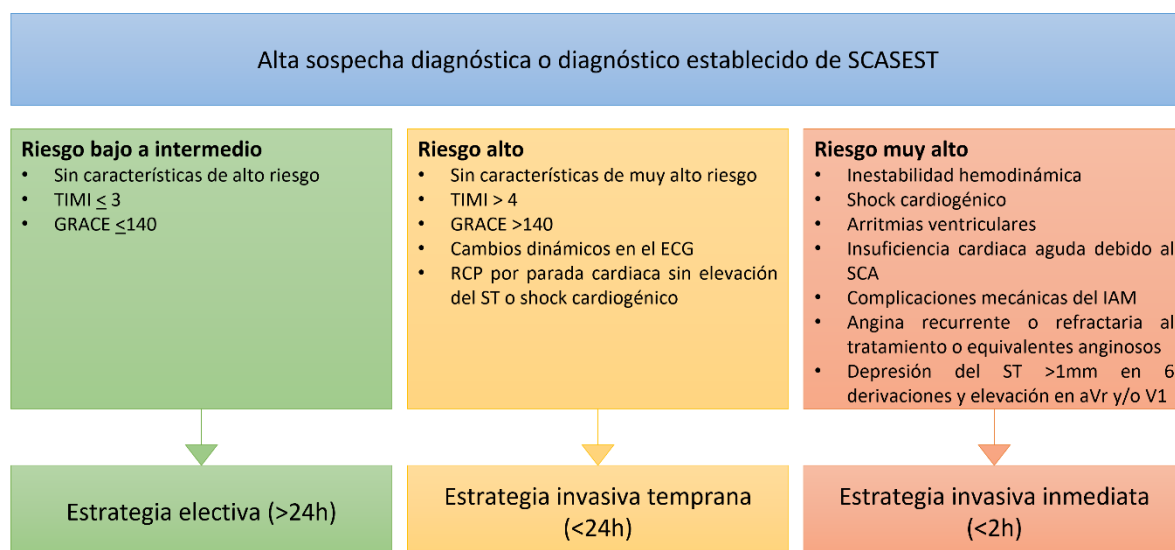
Los pacientes con diagnóstico de SCASEST que presentan cualquiera de las siguientes características: inestabilidad hemodinámica, shock cardiogénico, angina recurrente o refractaria a tratamiento, arritmias potencialmente mortales, complicaciones mecánicas del IM, insuficiencia cardíaca aguda o cambios electrocardiográficos dados por infradesnivel del ST mayor a 1 mm en seis derivaciones y elevación en AVR y/o V1 se consideran de alto riesgo, y se beneficiarán de una estrategia invasiva inmediata con intención de revascularizar en menos de dos horas desde la presentación del SCA independientemente de los resultados de biomarcadores[131].

La estrategia invasiva temprana, es decir, aquellos que se someten a coronariografía en menos de 24 horas desde el diagnóstico, beneficiará a aquellos con diagnóstico confirmado de IAMSEST, con cambios dinámicos o nuevos del segmento ST, que hayan recibido reanimación cardiopulmonar por parada cardíaca sin presencia de elevación del segmento ST o shock cardiogénico, o con puntuación GRACE mayor de 140[131]. Metaanálisis realizados señalaron beneficios como menor riesgo de isquemia recurrente

o refractaria e ingresos hospitalarios más cortos en aquellos sometidos a estrategia invasiva temprana, sin diferencias en mortalidad[133–136].

Los pacientes sin síntomas recurrentes y sin criterios de riesgo alto o muy alto, se consideran de riesgo bajo de eventos isquémicos agudos a corto plazo, y puede ser preferible el uso de pruebas no invasivas, bioquímicas en primera instancia. Posteriormente, podrían beneficiarse tras ellas de una estrategia invasiva electiva[131].

**Figura 19.** Estratificación de riesgo para la selección del momento de la angiografía invasiva por SCASEST.



**Fuente:** Adaptado de Bergmark BA, Mathenge N, Merlini PA, Lawrence-Wright MB, Giugliano RP. Acute coronary syndromes. Lancet. 2022;399(10332):1347-58.

#### 1.4.2 Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST

En los pacientes con síndrome coronario agudo quienes en el electrocardiograma presentan elevación del segmento ST, el tratamiento de reperfusión emergente sigue siendo la prioridad[137–139]. La reperfusión temprana (<90 minutos) muestra resultados clínicos más favorables a largo plazo[140]. Los pacientes que acudan a un hospital con disponibilidad de sala de hemodinámica para ICP deben someterse a una coronariografía

inmediata con el objetivo lograr la reperfusión en un tiempo menor de 60-90 minutos desde el primer contacto médico[137,139]. De lo contrario, si el primer contacto médico se realiza en un centro sin disponibilidad de sala de hemodinámica, se debe realizar la transferencia del paciente a un hospital que la tenga, en un tiempo previsto menor a dos horas. Sin embargo, de no ser posible la realización de una ICP primaria en el plazo de 120 minutos, se deberá aplicar tratamiento con fibrinolíticos si no está contraindicado, y enfocar el tratamiento a una estrategia farmacoinvasiva en la cual la angiografía invasiva se realice dentro de las primeras 24 horas[141].

En pacientes quienes no reciben terapia de reperfusión dentro de las primeras 12 horas, se debe realizar una evaluación clínica para descartar inestabilidad hemodinámica o eléctrica. Una estrategia invasiva con ICP primaria está indicada si el paciente presenta signos o síntomas de isquemia miocárdica, insuficiencia cardíaca inestabilidad hemodinámica o arritmias potencialmente mortales[142]. Las guías clínicas consideran indicación IIaB la coronariografía en pacientes asintomáticos entre 12-48 horas posterior al inicio de los síntomas[137].

## **1.5 Fármacos antiplaquetarios por vía oral en el síndrome coronario agudo**

### **1.5.1 Ácido Acetilsalicílico**

El ácido acetilsalicílico (aspirina) actúa de forma irreversible a través de la acetilación de la ciclooxigenasa (COX), lo cual altera el metabolismo de las prostaglandinas y la síntesis de tromboxano A<sub>2</sub>. Por lo tanto, disminuye la agregación plaquetaria como respuesta al colágeno, ADP, trombina (en bajas concentraciones) y tromboxano A<sub>2</sub>[143]. El ácido acetilsalicílico inhibe la actividad de la COX-1 de forma más selectiva que la actividad de la COX-2, por lo cual a dosis bajas se observa mayor efecto antiagregante que efecto antiinflamatorio, que requiere dosis más altas[144] (Tabla 4).

La absorción del fármaco se realiza rápidamente en el tracto gastrointestinal proximal (estómago, duodeno), alcanza niveles séricos máximos en 15 a 20 minutos desde su administración, y la inhibición plaquetaria se alcanza a los 40 a 60 minutos. Existen preparaciones con cubierta entérica que tienen peor absorción y provocan un retraso en la concentración sérica máxima de hasta 60 minutos, y la inhibición plaquetaria a los 90 minutos. La vida media circulante es de aproximadamente 20 minutos, sin embargo, a pesar de su eliminación rápida, la inhibición plaquetaria persiste durante la vida útil de las plaquetas ( $7\pm 2$  días) debido a la inactivación irreversible de la COX-1. Dado que un 10% de las plaquetas circulantes se reemplaza cada 24 horas, la actividad plaquetaria se normaliza en más de la mitad dentro de 5-6 días después de la última dosis[145].

Los principales efectos adversos vienen dados por hemorragia (gastrointestinal, urológica o intracraneal), dispepsia, y en pacientes alérgicos puede ocurrir angioedema o anafilaxia manifiesta. Estos efectos adversos se dan en mayor medida dependiendo de la dosis, la duración del tratamiento, defectos estructurales asociados en el sistema gastrointestinal, anomalías en la hemostasia, el uso de otros fármacos antitrombóticos, y otras condiciones médicas concomitantes o procedimientos invasivos recientes, como la cirugía[146].

### **1.5.2 Clopidogrel**

Es un derivado de la tienopiridina que inhibe de forma irreversible la unión del ADP a su receptor plaquetario P2Y<sub>12</sub>, seguido de la movilización del calcio intracelular ligado a la proteína G y la activación de la glicoproteína IIb/IIIa[147] (Tabla 4). Se absorbe rápidamente después de la administración oral y alcanza niveles plasmáticos máximos del metabolito circulante a los 60 minutos aproximadamente. Es un profármaco con doble paso hepático dependiente de varias isoenzimas CYP450, que lo transforma en un compuesto activo cuya vida media de eliminación plasmática es de  $7,7\pm 2,3$  horas. La

inhibición dosis-dependiente con una carga de 300mg se logra en varias horas posterior a la administración, con dosis de 600mg se logra una inhibición plaquetaria efectiva entre 2 a 3 horas. Con dosis diarias de 75mg, sin dosis de carga, se consigue la antiagregación entre el tercer y el séptimo día.

El clopidogrel ofrece ventajas de seguridad sobre su precursor, la ticlopidina. Se han notificado reacciones adversas como hemorragia y, en casos raros, la aparición de púrpura trombocitopénica idiopática y púrpura trombocitopénica trombótica[148].

### **1.5.3 Prasugrel**

Es una tienopiridina de tercera generación que produce inhibición del P2Y<sub>12</sub>. Fue aprobado para pacientes con SCA sometidos a ICP. Es un profármaco que sufre una rápida desesterificación a una tiolactona intermedia, que posteriormente se convierte en un metabolito activo a través de un paso único dependiente de CYP. A los 30 minutos de su ingesta, alcanza la concentración plasmática máxima de su metabolito activo. La inhibición de la unión del ADP al receptor plaquetario P2Y<sub>12</sub> comienza 15 a 30 minutos posterior a ser administrada la dosis de carga de 60mg y en 2 a 4 horas se logra una inhibición plaquetaria máxima entre 60 a 70%. Con una dosis diaria de mantenimiento de 10mg, la inhibición plaquetaria es de 50%. Al suspender la administración, la agregación plaquetaria vuelve a su estado basal dentro de 7 a 10 días (Tabla 4).

El prasugrel, comparado con clopidogrel, tiene un inicio de acción más rápido, y una inhibición plaquetaria mayor y más consistente en pacientes sanos y con enfermedad coronaria. Esto se debe a que tiene una producción más precoz y una mayor concentración de los metabolitos activos equipotentes[149]. El estudio TRITON–TIMI 38[150] mostró mayor incidencia de sangrado mayor, hemorragia potencialmente mortal, hemorragia

mortal y hemorragia intracraneal en los pacientes tratados con prasugrel comparados con clopidogrel[150]. Se identificó mayor riesgo de estos eventos en pacientes mayores de 75 años, pacientes con antecedente de accidente isquémico transitorio (AIT) o accidente cerebrovascular y pacientes con menos de 60 kg de peso corporal. Por lo tanto, prasugrel está contraindicado en pacientes con antecedentes de AIT o accidente cerebrovascular, y se debe considerar una dosis de 5 mg diarios para pacientes <60 kg. No se recomienda su uso en pacientes mayores de 75 años, aunque de ser necesario su uso, debe considerarse los potenciales riesgos y beneficios.

#### **1.5.4 Ticagrelor**

Es un análogo del ADP de alta afinidad, provoca una inhibición reversible del receptor P2Y<sub>12</sub>. No requiere activación o conversión metabólica para ejercer la inhibición plaquetaria. Se absorbe rápidamente y a través de degradación enzimática pasa a ser un metabolito activo, que tiene una potencia y farmacocinética similar a la del compuesto original. Alcanza su máxima concentración plasmática entre 1 a 3 horas posterior a la administración y dependiente de la dosis. Con una dosis de carga de 180mg, en 2 a 4 horas se alcanza una inhibición de la agregación plaquetaria entre 60 a 80%. La vida media plasmática es de 6 a 13 horas, por lo cual requiere la administración dos veces al día (Tabla 4). El ticagrelor produce una inhibición plaquetaria más temprana, más sólida, más consistente y pronunciada cuando se compara con clopidogrel[151].

En el estudio PLATO[152] se observó una mayor incidencia de hemorragia mayor no relacionada con la cirugía de derivación aortocoronaria (CABG), y una incidencia numéricamente mayor de hemorragia intracraneal en los pacientes que recibieron ticagrelor más aspirina comparados con clopidogrel más aspirina. No hubo diferencias significativas en otros sangrados entre ambos grupos[152].

**Tabla 4.** Características farmacológicas de los antiplaquetarios por vía oral.

Fármaco	Ácido acetilsalicílico	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
<b>Mecanismo de acción</b>	Acetilación de la COX-1	Antagonista irreversible de P2Y12	Antagonista irreversible de P2Y12	Antagonista reversible de P2Y12
<b>Clase de fármaco</b>	Inhibidor de la COX-1	Tienopiridina	Tienopiridina	Ciclopentil-triazolopirimidina
<b>Prodroga</b>	No	Si	Si	No
<b>Inicio de acción</b>	30 min	2-6 h	30 min	30 min
<b>Eliminación vida media</b>	15-20 min	30 min	30-60 min	7-9 h
<b>Biodisponibilidad</b>	>40%	>50%	>78%	36%
<b>Interacción con fármacos dirigidos al CYP</b>	No	CYP2C19	no	CYP3A4/5
<b>Interacción Droga-Droga</b>	Ibuprofeno	Omeprazol	N/A	N/A
<b>Tiempo hasta la inhibición plaquetaria estable después de la dosis de mantenimiento</b>	1 día	5 días	3 días	<5 días
<b>Tiempo de recuperación de la función plaquetaria después de suspender el fármaco</b>	3-4 días	5-7 días	7-10 días	3-5 días

**Fuente:** Adaptado de Gelbenegger G, Jilma B. Clinical pharmacology of antiplatelet drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2022;15(10):1177-97.

## 1.6 Estrategias de pretratamiento en el síndrome coronario agudo

### 1.6.1 Pretratamiento en SCASEST

Las guías clínicas de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) de 2020 para el manejo del SCASEST[131] recomiendan administrar como pretratamiento sólo ácido acetilsalicílico, y degradan a indicación IIIA el pretratamiento de rutina con un inhibidor de P2Y12 en pacientes en quienes se desconoce su anatomía coronaria y vayan a ser sometidos a manejo invasivo precoz. El pretratamiento con un inhibidor de P2Y12, no

obstante, se puede considerar en aquellos pacientes en los que no se plantea una estrategia invasiva precoz, y que no tengan alto riesgo de sangrado (indicación IIbC). Estas recomendaciones fueron realizadas en base a estudios que no han demostrado una reducción de eventos isquémicos, pero que a su vez se asocian con mayor riesgo de eventos de sangrado[153–157].

Los beneficios de posponer el inicio de un inhibidor de P2Y12 junto con la aspirina vienen dados por una reducción del riesgo de sangrados, así como también, evitar retrasos en casos que deban someterse a CABG.

Dada la acción rápida de los inhibidores potentes de P2Y12 como el prasugrel o el ticagrelor, se puede administrar en sala de hemodinámica después de la coronariografía diagnóstica y antes de la ICP. El uso de clopidogrel se reserva solo cuando no haya disponibilidad, no se toleren o esté contraindicado el uso de prasugrel o ticagrelor. Se sugiere como indicación IIaB considerar prasugrel antes que ticagrelor en pacientes sin contraindicaciones[131,154].

La reciente disponibilidad de antiagregantes intravenosos de acción rápida, como cangrelor, han favorecido dicha estrategia en nuestro medio.

### **1.6.2 Pretratamiento en SCACEST**

Los pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo con elevación del ST que serán sometidos a ICP primaria, deben recibir en combinación aspirina y un inhibidor de P2Y12 (doble antiagregación plaquetaria)[137].

La elección entre el tipo de P2Y12 se realiza tomando en cuenta factores del paciente como la edad, el peso y la historia previa de accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, entre otros factores. En general, se prefiere el uso de prasugrel o ticagrelor

sobre el clopidogrel, esto debido a su mayor potencia y beneficios en eventos clínicos[150,158], sin embargo, se recomienda no utilizarlos en pacientes con ictus hemorrágico previo, pacientes que estén recibiendo anticoagulación oral o en pacientes con enfermedad hepática moderada a severa[137]. En ausencia de prasugrel o ticagrelor, o cuando existen contraindicaciones para los mismos, se sugiere la administración del clopidogrel[137]. Las dosis de carga recomendadas según las guías clínicas europeas y americanas vigentes en el momento de finalizar la presente tesis se resumen en la tabla 5.

**Tabla 5.** *Dosis de pretratamiento de los fármacos antiplaquetarios por vía oral.*

	SCASEST		SCACEST		Dosis de mantenimiento
	Dosis de carga		Dosis de carga		
	ESC 2020 [131]	AHA 2014 [159]	ESC 2017 [137]	AHA 2013 [160]	
<b>Ácido acetilsalicílico</b>	150-300 mg	162-325 mg	150-300 mg	162-325 mg	75-100mg/día
<b>Prasugrel</b>	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg	10mg/día
<b>Ticagrelor</b>	180 mg	180 mg	180 mg	180 mg	90mg/12h
<b>Clopidogrel</b>	300-600 mg	300-600 mg	600 mg	600 mg	75mg/día

**Fuente:** elaboración propia.

## **1.7 Herramientas de estratificación de riesgo**

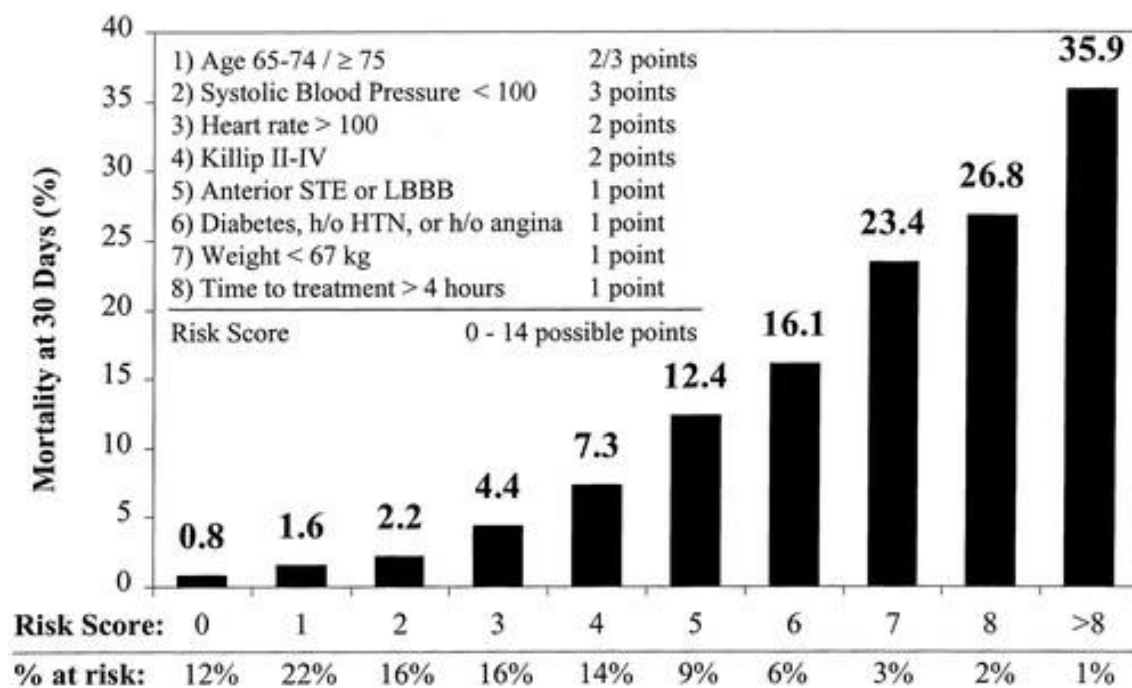
Tanto en la fase aguda como en la fase subaguda de la enfermedad coronaria, es de mucha importancia realizar una estratificación de riesgo para predecir la probabilidad de complicaciones y mortalidad, y a su vez para orientar la estrategia de tratamiento, de forma de aumentar la protección contra eventos isquémicos, y disminuir el riesgo de sangrados. Existen numerosas escalas de puntuación para tal fin, basadas en variables clínicas y del procedimiento, sin embargo, en el presente trabajo nos enfocamos en las que han sido utilizadas en la población objeto de estudio.

### **1.7.1 Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI)**

Es una escala de riesgo diseñada para predecir el riesgo a corto plazo de infarto de miocardio, revascularización o muerte por cualquier causa.

Cuando se utiliza para pacientes con SCACEST, se basa en ocho indicadores de riesgo clínico que se deben determinar al ingreso. La puntuación se calcula sumando el puntaje que otorga cada característica de riesgo presente (Figura 20), con un rango de 0 a 14 puntos[161]. Su desarrollo fue a través de análisis multivariados dentro del estudio InTIME II, y su puntuación de riesgo se derivó en función de la mortalidad de los pacientes a los 30 días después del ingreso, mostrando buen rendimiento pronóstico en múltiples puntos, incluyendo el tiempo hasta el alta[161], y validado posteriormente en diferentes poblaciones[162–166].

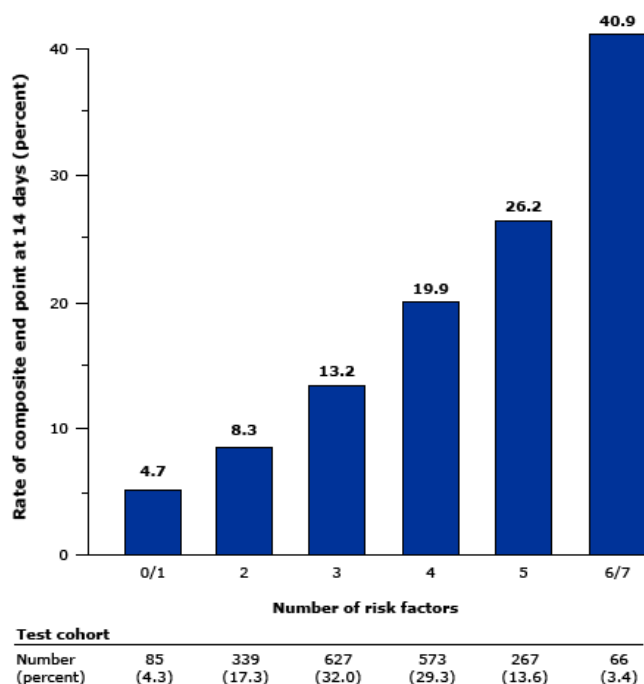
**Figura 20.** Escala de riesgo TIMI para SCACEST para predecir mortalidad a los 30 días.



**Fuente:** Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation*. 2000;102(17):2031-7.

Para pacientes con SCASEST, se analizan siete variables clínicas y de factores de riesgo al ingreso, las cuales fueron predictores independientes de eventos clínicos a los 14 días del ingreso en pacientes que participaron en los estudios TIMI 11B y ESSENCE[167,168]. A cada variable se le asigna un punto, siendo estas: Edad  $\geq 65$  años,  $>3$  factores de riesgo para enfermedad coronaria, estenosis coronaria previa  $>50\%$ , desviación del segmento ST en el ECG de ingreso,  $\geq 2$  episodios de angina en las 24 horas previas, uso de aspirina los 7 días previos, biomarcadores cardiacos elevados. Según la puntuación obtenida: bajo riesgo (0 a 2 puntos), riesgo intermedio (3 a 4 puntos) y alto riesgo (5 a 7 puntos)[169] (Figura 21). Al respecto, diversos estudios han validado su uso con buen rendimiento[166,170].

**Figura 21.** Tasa de eventos (mortalidad por todas las causas, IM, e isquemia severa recurrente que obliga a revascularización urgente) a los 14 días según la escala de riesgo TIMI para SCASEST.



**Fuente:** Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. JAMA 2000; 284:835.

### 1.7.2 The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE)

Es una escala que se deriva de un gran registro multinacional de pacientes con sospecha de SCA con y sin elevación del segmento ST para describir los predictores de riesgo, y los resultados hospitalarios y a los 6 meses del ingreso (Figura 22).

La escala simplificada utiliza ocho parámetros: edad, frecuencia cardiaca, presión arterial sistólica, creatinina, clasificación de Killip-Kimball, parada cardiaca al ingreso, desviación del segmento ST y elevación de troponinas[132]. Los eventos clínicos predichos son: riesgo acumulado de muerte y muerte o infarto de miocardio durante los primeros seis meses de alto riesgo después del ingreso por SCA[132]. Ocho estudios han

validado el uso de la escala GRACE en pacientes con SCACEST y doce estudios en pacientes con SCASEST, con buena capacidad predictiva[166].

**Figura 22.** Calculadora de riesgo GRACE para muerte o IM desde el ingreso hasta 6 meses posterior al alta (modelo simplificado).

**Fuente:** Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006;333(7578):1091.

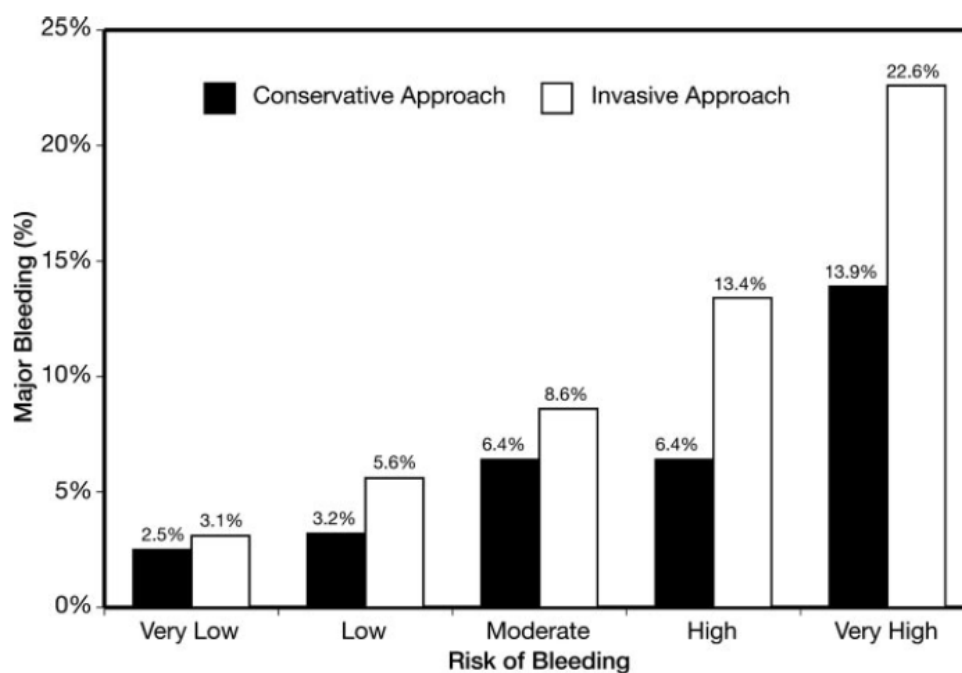
### 1.7.3 Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines (CRUSADE)

Es una escala de riesgo desarrollada para evaluar el riesgo de sangrado mayor intrahospitalario en un grupo de pacientes con SCASEST[171]. Posteriormente fue validada también en pacientes con IAMCEST[172], mostrando en ambas poblaciones un amplio poder predictivo[173].

Su cálculo se realiza a partir de ocho variables que incluyen: hematocrito al ingreso, tasa de filtrado glomerular, sexo, signos de insuficiencia cardíaca al ingreso, presión arterial sistólica, antecedente de diabetes mellitus y enfermedad vascular previa[171].

Su resultado permite clasificar al paciente dentro de uno de los quintiles: riesgo muy bajo ( $\leq 20$  pts.), riesgo bajo (21 a 30 pts.), riesgo moderado (31 a 40 pts.), riesgo alto (41 a 50 pts.), y muy alto riesgo ( $>50$  pts.)[171] (Figura 23).

**Figura 23.** Tasas de sangrado mayor entre pacientes tratados con 2 o más antitrombóticos, que se someten a una estrategia invasiva o conservadora, según la escala de riesgo de sangrado CRUSADE.



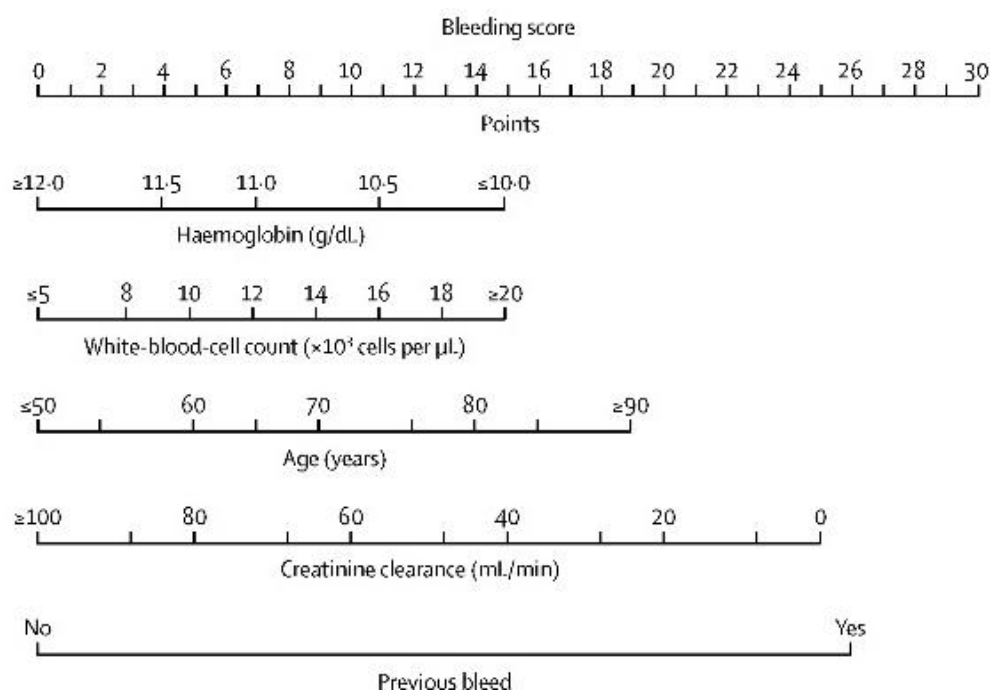
**Fuente:** Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 2009;119(14):1873-82.

#### **1.7.4 PReDicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsEquent Dual Anti Platelet Therapy (PRECISE-DAPT)**

Es una escala desarrollada y validada para predecir el riesgo de sangrado posterior al alta en pacientes con enfermedad coronaria tratada mediante intervención coronaria percutánea e implante de stent, que se sometieron a doble terapia antiplaquetaria[174]. Se compone de cinco variables: edad, tasa de filtración glomerular, hemoglobina, conteo de leucocitos e historia de sangrados espontáneos[174] (Figura 24). Según su puntuación, se clasifica a los pacientes en cuartiles de muy bajo riesgo ( $\leq 10$  pts.), bajo riesgo (11-17 pts.), moderado riesgo (18-24 pts.) y alto riesgo ( $\geq 25$  pts.)[174].

Esta escala ayuda a identificar pacientes con alto riesgo de sangrado que pueden beneficiarse de una DAPT durante menos de 12 meses. Aquellos que no tengan alto riesgo podrían recibir DAPT durante 12 meses o más, sin aumentar de forma significativa el riesgo de sangrado[174].

**Figura 24.** Cálculo de la puntuación de la escala *PRECISE-DAPT*.



**Fuente:** Adaptado de Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Räber L, Feres F, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *The Lancet*. 2017;389(10073):1025-34.

### 1.7.5 DAPT-score

Es una escala diseñada para ayudar en la decisión de la duración de la doble antiagregación plaquetaria en pacientes que hayan cumplido 1 año de la ICP con implante de stent. Su peculiaridad, derivada del ensayo clínico homónimo cuyos datos sirvieron para su desarrollo, es que los pacientes no hayan tenido sangrado mayor ni eventos isquémicos durante el primer año y hayan tenido buena adherencia al tratamiento[175].

Esta herramienta validada, ayuda a predecir de forma combinada el riesgo isquémico y de sangrado en pacientes a quienes se plantean para continuar la DAPT más de un año después del implante del stent[175].

Para su cálculo se utilizan nueve variables clínicas y angiográficas: edad, hábito tabáquico, diabetes mellitus, infarto de miocardio al ingreso, ICP previa o infarto previo, stent liberador de paclitaxel, diámetro del stent <3mm, insuficiencia cardiaca congestiva o FEVI <30% y stent en puente coronario de safena[175].

La puntuación de esta escala oscila entre -2 y 10 pts. Una puntuación alta ( $\geq 2$  pts.) indica que la reducción del riesgo isquémico con la DAPT prolongada (de hasta 30 meses) supera el riesgo de hemorragia, mientras que una puntuación baja (<2 pts.) indica que el aumento del riesgo de hemorragia con la DAPT prolongada supera la reducción del riesgo isquémico[175].

**Tabla 6.** Variables de la escala DAPT-score y su puntuación.

Variable	Puntos
Edad	
≥75	-2
65-<75	-1
<65	0
Fumador	1
Diabetes	1
IM al ingreso	1
IM o ICP previa	1
Stent liberador de paclitaxel	1
Diámetro del stent <3mm	1
ICC o FEVI <30%	2
Stent en injerto de safena	2
<b>Rango total -2 a 10 puntos</b>	

IM, infarto de miocardio. ICP, intervención coronaria percutánea. ICC, insuficiencia cardiaca congestiva. FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

**Fuente:** Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, Normand SLT, Gershlick AH, Cohen DJ, et al. Development and Validation of a Prediction Rule for Benefit and Harm of Dual Antiplatelet Therapy Beyond 1 Year After Percutaneous Coronary Intervention. JAMA. 2016;315(16):1735-49.

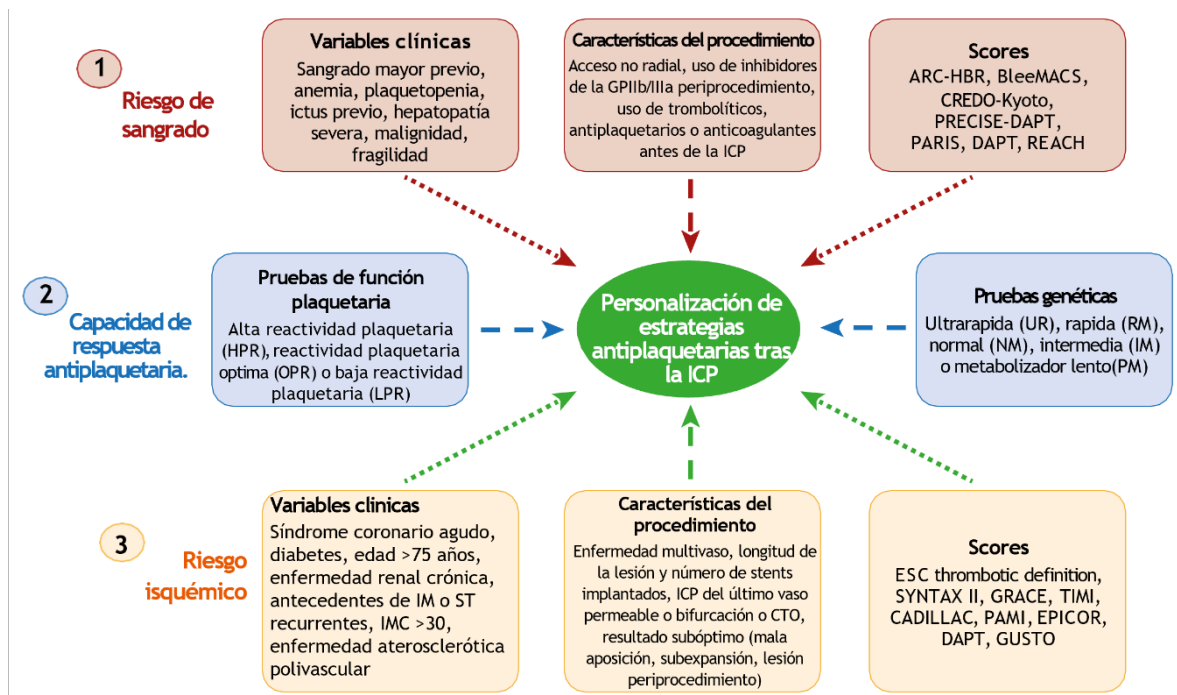
## **1.8 Estrategias de tratamiento antiplaquetario posterior al síndrome coronario agudo**

En pacientes sometidos a ICP e implante de stent por SCA, la recomendación estándar en las guías tanto europeas como americanas vigentes hasta la culminación de la presente tesis, es una duración de DAPT de 12 meses en ausencia de contraindicaciones, incluyendo un inhibidor potente de la P2Y<sub>12</sub>[131,137,138,176]. Las dosis de mantenimiento recomendadas para los inhibidores de P2Y<sub>12</sub> se muestran en la tabla 5, y son: Clopidogrel 75mg diario[177,178], Prasugrel 10mg diario[150] y Ticagrelor 90mg cada 12 horas[158].

Sin embargo, las estrategias para la duración (<12 meses o >12 meses) o modificación (cambio de DAPT o desescalada) del tratamiento actuales se basan en la individualización del paciente, estratificándolo según su riesgo isquémico, riesgo de sangrado y la respuesta al fármaco antiplaquetario[179,180] (Figura 25) y según la ocurrencia de eventos adversos, comorbilidades, otros fármacos concomitantes y la disponibilidad de los fármacos[131,159].

La evaluación del riesgo isquémico y de sangrado se pueden definir y cuantificar mediante escalas como las mencionadas en la sección 1.7. Además, siempre se debe tomar en cuenta la complejidad técnica de la ICP realizada y otros factores que ayudarán a determinar los riesgos; algunos de estos son el acceso no radial, el uso de inhibidores de la GP IIb/IIIa, el uso de antiplaquetarios o anticoagulantes antes de la ICP, trombosis del stent previa, stent en ultimo vaso permeable, ICP en bifurcación o en oclusión crónica total, enfermedad multivazo, numero de stents implantados, longitud total de los stents mayor de 60mm, resultados subóptimos o complicaciones periprocedimiento[181–183].

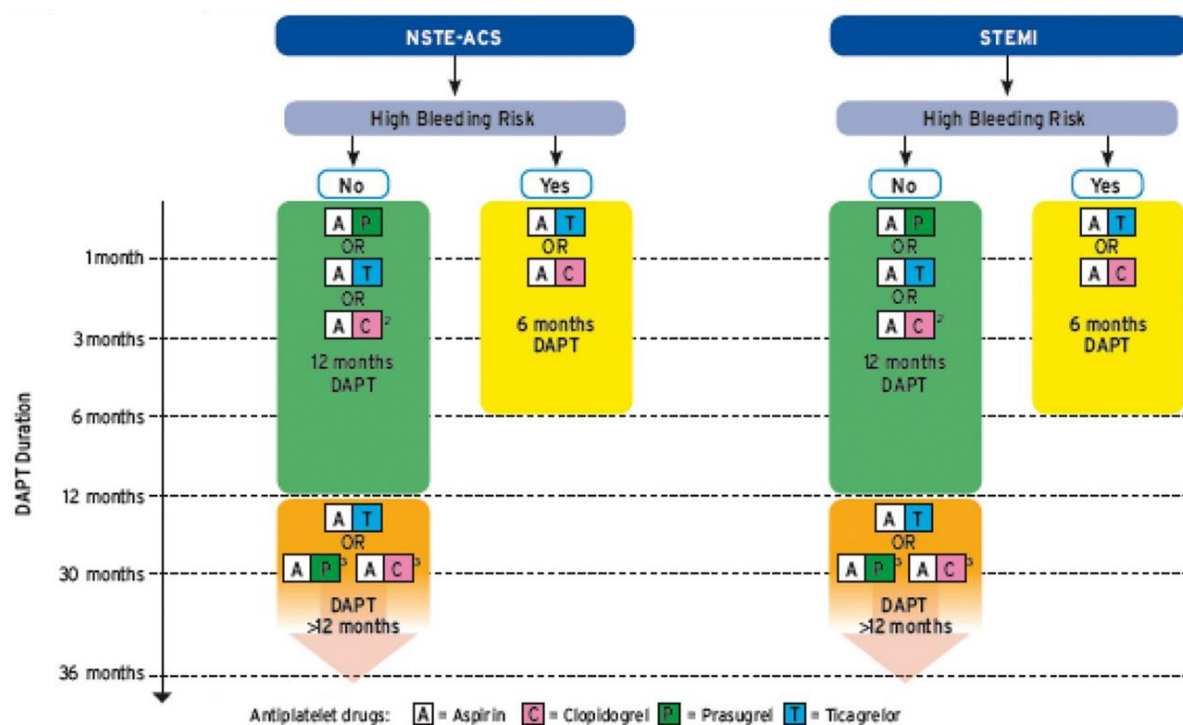
**Figura 25.** Evaluación de riesgos para guiar la terapia antiplaquetaria en pacientes con enfermedad coronaria y tratamiento percutáneo.



**Fuente:** Adaptado de Angiolillo DJ, Galli M, Collet JP, Kastrati A, O'Donoghue ML. Antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention J.* 2022;17(17):e1371-96.

Existen pacientes que tienen concomitantemente alto riesgo de sangrado y de eventos isquémicos. Aunque hasta el momento no hay estudios aleatorizados que muestren evidencia definitiva, algunos estudios observacionales y las guías clínicas sugieren que, para la toma de decisiones sobre la duración de la DAPT, debe prevalecer el riesgo de sangrado sobre el riesgo isquémico (Figura 26) [180].

**Figura 26.** Algoritmo de tratamiento antiplaquetario posterior a la ICP en pacientes con SCA.



**Fuente:** Adaptado de Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019;40(2):87-165.

### 1.8.1 Doble antiagregación plaquetaria prolongada (reducción del riesgo isquémico)

Los pacientes con síndrome coronario agudo tienen un mayor riesgo de eventos isquémicos, siendo el periodo de riesgo más significativo durante el primer año del evento. Sin embargo, los eventos isquémicos cardiovasculares o cerebrovasculares (muerte cardíaca, reinfarto, ictus) que no están relacionados con la lesión tratada durante el SCA, pueden ocurrir más allá del año, y sigue existiendo aproximadamente un 20% de riesgo residual durante los primeros cuatro años del SCA a pesar de una ICP exitosa[184–186].

Se han definido factores de riesgo para extender la DAPT, estratificando a los pacientes en dos grupos principales que son riesgo alto o moderado de eventos isquémicos o trombóticos. En tal sentido, se debe tomar en cuenta la complejidad de la enfermedad coronaria del paciente basándose en su historia cardiovascular previa y la anatomía coronaria[131]. Estos factores se resumen en la tabla 7.

**Tabla 7.** Factores de riesgo para la extensión del tratamiento con un segundo antitrombótico.

<b>Riesgo trombotico alto (clase IIa)</b>	<b>Riesgo trombotico moderado (clase IIb)</b>
Enfermedad coronaria compleja y al menos un criterio	Enfermedad coronaria no compleja y al menos un criterio
<b>Potenciadores de riesgo</b>	
Diabetes mellitus que requiera medicación	Diabetes mellitus que requiera medicación
Antecedente de infarto de miocardio recurrente	Antecedente de infarto de miocardio recurrente
Enfermedad multivaso de cualquier tipo	Enfermedad vascular múltiple (coronaria + periférica)
Enfermedad vascular múltiple (coronaria + periférica)	Enfermedad renal crónica con TFG de 15-59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
Enfermedad coronaria precoz (edad < 45 años) o de progresión acelerada (nueva lesión en un periodo de 2 años)	
Enfermedad inflamatoria sistémica concomitante (p. ej., virus de la inmunodeficiencia humana, lupus eritematoso sistémico, artritis crónica)	
Enfermedad renal crónica con TFG de 15-59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	
<b>Aspectos técnicos</b>	
Al menos 3 stents implantados	
Al menos 3 lesiones tratadas	
Longitud total de stent > 60 mm	
Antecedente de revascularización compleja (tronco común izquierdo, implante de 2 o más stents en bifurcación, oclusión crónica total, implante de stents en ultimo vaso permeable)	
Antecedente de trombosis del stent en pacientes que reciben tratamiento antiagregante plaquetario	

**Fuente:** Adaptado de Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2021;42(14):1289-367.

Otros factores de riesgo isquémico descritos son: edad >75 años, historia de IM recurrente, IMC >30, resultado subóptimo (malaposición o infraexpansión del stent, complicación periprocedimiento).

Estudios como el DAPT y el PEGASUS-TIMI 54[187,188], que serán discutidos más adelante, dan paso a una indicación IIbA al uso de un inhibidor de P2Y12 por más de 12 meses si el paciente no ha presentado complicaciones de sangrado[176].

### **1.8.2 Doble antiagregación plaquetaria corta (reducción del riesgo de sangrado)**

Los eventos de sangrado, menores y mayores, tienen importancia pronóstica. Es bien conocido que el sangrado mayor puede tener una mortalidad inclusive más elevada que la de un evento isquémico mayor. Asimismo, un sangrado menor puede resultar en una suspensión del tratamiento antiplaquetario, conduciendo a un mayor riesgo de eventos isquémicos[189]. Por lo tanto, acortar la duración de la DAPT es una de las estrategias más investigadas para reducir los eventos de sangrado, mostrando a su vez tasas equivalentes de eventos isquémicos. Esto consiste en retirar el inhibidor de P2Y12 a los primeros 3-6 meses después de la ICP, o incluso en pacientes de muy alto riesgo (aquellos con un episodio reciente de sangrado en el último mes, o aquellos con cirugía planificada, no aplazable en un periodo próximo), retirarlo al mes de la ICP[131].

Para la estimación del riesgo de sangrado se debe hacer uso de las escalas disponibles para tal fin, entre ellas: PRECISE-DAPT, CRUSADE, ARC-HBR, etc. [171,173,174,190].

A pesar de los resultados generales de esta estrategia, en un estudio hecho en pacientes con SCA se observó aumento de IM a los 6 meses en comparación con aquellos que tuvieron 12 meses de DAPT[191]. Esta estrategia en general se debe aplicar en pacientes

con alto riesgo de sangrado, sobre todo en quienes los beneficios superen los riesgos, y mientras tanto se espera más estudios que respalden una DAPT corta en pacientes con alto riesgo de sangrado y alto riesgo isquémico[180].

### **1.8.3 Cambio en la potencia del inhibidor de P2Y12**

Los cambios entre los inhibidores de P2Y12 pueden estar justificados por la aparición de complicaciones de sangrado o el riesgo de las mismas, efectos secundarios no asociados al sangrado como reacciones alérgicas o disnea por ticagrelor, y por factores socioeconómicos[131]. La figura 27 muestra las recomendaciones actuales de consenso para el cambio (o “switch” en inglés) entre los inhibidores de P2Y12.

En la fase aguda/subaguda (hasta 30 días) del evento, se debe realizar el cambio administrando una dosis de carga en la mayor parte de los casos, a excepción de los pacientes a quienes se les está haciendo desescalada. El momento ideal es 24 horas posterior a la administración de la última dosis, excepto cuando se escala de clopidogrel a prasugrel o ticagrelor. En la fase crónica (más de 30 días desde el evento), el cambio se hace a las 24 horas de la última dosis del fármaco en todos los casos y, se debe administrar la dosis de mantenimiento, a excepción de aquellos pacientes a quienes se les cambia de ticagrelor a prasugrel o clopidogrel, que deben recibir una dosis de carga. En aquellos que desescalan por razones de sangrado, se debe considerar administrar solo la dosis de mantenimiento de clopidogrel, tanto en la fase aguda como crónica[192].

#### **1.8.3.1 Escalada**

Consiste en el aumento de la potencia del P2Y12 cuando estos se encuentran recibiendo terapia con clopidogrel con el objetivo de reducir eventos isquémicos sin alterar los

eventos de sangrado. Esto se puede hacer utilizando dos principales herramientas como son las pruebas de función plaquetaria para identificar pacientes con alta reactividad plaquetaria al ADP, o pruebas genéticas para identificar polimorfismos del citocromo P450 2C19 (CYP2C19) con alelos portadores de pérdida de función (LoF) que conllevan a menor generación de metabolitos activos de clopidogrel y aumento de la reactividad plaquetaria[180].

La escalada guiada ha mostrado beneficios clínicos comparado con la DAPT estándar en pacientes con alta reactividad plaquetaria al ADP o portadores del alelo CYP2C19 LoF cuando la estrategia se hace de forma selectiva a estos pacientes, o cuando se aplican las pruebas de forma estándar a todos los pacientes que se someten a ICP[193–195], llegando a asociarse con hasta un 26% de reducción de eventos isquémicos compuestos, sin diferencias en sangrado[196].

### **1.8.3.2 Desescalada**

Consiste en el cambio de un inhibidor potente de P2Y12 como prasugrel o ticagrelor, a uno menos potente como el clopidogrel, de forma de disminuir el riesgo de sangrado, sin aumentar la probabilidad de eventos isquémicos[192].

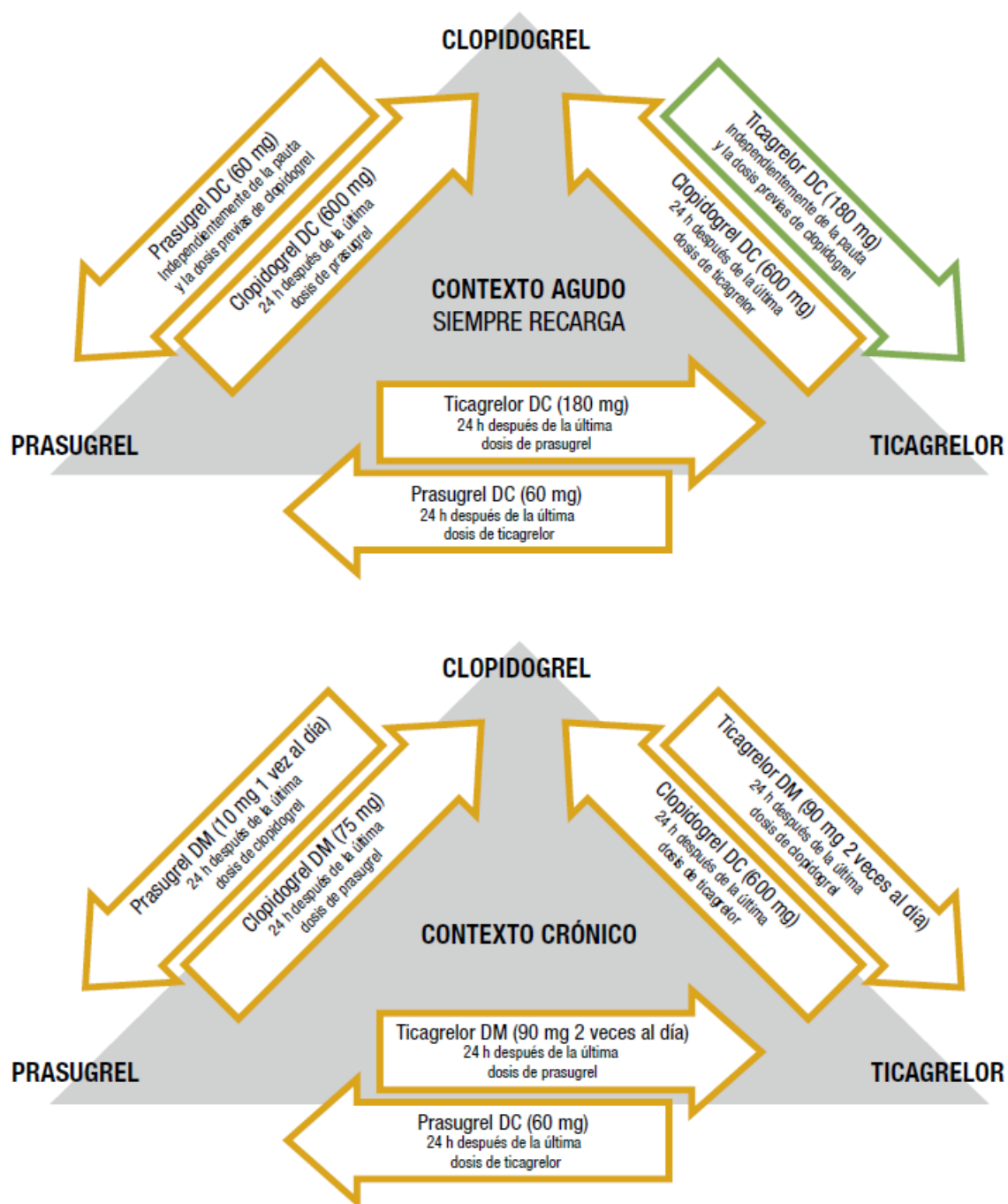
Se puede realizar de forma guiada haciendo las pruebas de función plaquetaria o pruebas genéticas previamente mencionadas, o sin la ayuda de estas. Cuando se realiza de forma guiada, puede aplicarse con seguridad de forma precoz después de la ICP[197]. Por otra parte, si se realiza de forma no guiada, se asocia con aumento de complicaciones trombóticas[198] por lo que en este caso se recomienda realizarlo un mes después de la ICP, tiempo en el que existe más riesgo de complicaciones trombóticas.

En cualquier caso, cualquiera de las dos estrategias (guiada o no guiada) se ha sugerido, por algunos investigadores, que reduce el riesgo de sangrado sin un incremento en eventos isquémicos[199].

### **1.8.3.3 Cambio entre Ticagrelor y Prasugrel**

La información sobre el cambio entre inhibidores de P2Y12 de nueva generación es limitada hasta el momento. Entre las razones consideradas para cambiar ticagrelor por prasugrel, se encuentra la administración diaria de prasugrel que podría mejorar la adherencia a los fármacos, así como también la disnea asociada al ticagrelor. Los datos que justifican el cambio de prasugrel a ticagrelor son los pacientes que han sido tratados con prasugrel a pesar de tener una contraindicación relativa o absoluta, o aquellos con SCA que han sido pretratados con prasugrel antes de conocer la anatomía coronaria pero que posteriormente no se someten a ICP[192].

**Figura 27.** Recomendaciones de consenso para el cambio entre inhibidores de P2Y12.



**Fuente:** Adaptado de Angiolillo DJ, Rollini F, Storey RF, Bhatt DL, James S, Schneider DJ, et al. International Expert Consensus on Switching Platelet P2Y12 Receptor-Inhibiting Therapies. *Circulation*. 2017;136(20):1955-75.

#### 1.8.4 Pacientes con indicación de anticoagulación oral

Los pacientes que recibieron anticoagulación oral (ACO) antes o durante el seguimiento posterior al SCA, fueron excluidos de este trabajo ya que la duración de la DAPT en estos

pacientes debe ser menor debido al aumento del riesgo de sangrado que resulta de la adición del anticoagulante oral a la DAPT (triple terapia antitrombótica).

No obstante, en la tabla 8 se resumen las principales recomendaciones de las guías ESC 2017 de DAPT en enfermedad coronaria[176] y ESC 2020 para el manejo de SCASEST[131] en cuanto a la duración de la DAPT en esta población.

**Tabla 8.** *Recomendaciones en pacientes que deben recibir anticoagulación y terapia antiplaquetaria por implante de stent.*

<b>Recomendación</b>	<b>Clase</b>	<b>Nivel</b>
Está recomendado administrar aspirina y clopidogrel periprocedimiento en pacientes a quienes se implantará stent.	I	C
En pacientes tratados con stent, triple terapia con aspirina, clopidogrel y ACO se debe considerar por 1 mes, indistintamente el tipo de stent implantado.	IIa	B
Triple terapia con aspirina, clopidogrel y ACO por más de 1 mes y hasta 6 meses debería ser considerado en pacientes con alto riesgo isquémico debido a SCA u otras características anatómicas o del procedimiento que sobrepasan el riesgo hemorrágico.	IIa	B
Doble terapia con clopidogrel 75mg/día y ACO debería ser considerado como una alternativa a 1 mes de triple terapia antitrombótica en pacientes en quienes el riesgo de sangrado sobrepasa el riesgo isquémico.	IIa	A
Se debe considerar discontinuar el tratamiento antiplaquetario a los 12 meses en pacientes tratados con ACO.	IIa	B
En pacientes con una indicación para antagonistas de la vitamina K en combinación con aspirina y/o clopidogrel, la intensidad de la dosis del anti-vitamina K debería ser regulado cuidadosamente con un objetivo de INR en el límite inferior del rango recomendado, y en un tiempo en rango terapéutico >65-70%.	IIa	B
Cuando se utiliza un ACOD en combinación con aspirina y/o clopidogrel, la mínima dosis efectiva aprobada para prevención de ictus y probada en estudios de FA, debería ser considerada.	IIa	C
Cuando se usa rivaroxabán en combinación con aspirina y/o clopidogrel, rivaroxabán 15mg/día puede ser usado en lugar de rivaroxabán 20mg/día.	IIb	B
El uso de ticagrelor o prasugrel no se recomienda como parte de triple terapia antitrombótica con aspirina y ACO.	III	C

<b>ESC 2020 SCASEST</b>		
En pacientes con FA y puntuación CHA2DS2-VASc $\geq 1$ en hombres y $\geq 2$ en mujeres, después de un período corto de triple terapia (hasta 1 semana desde el evento agudo), se recomienda doble terapia antitrombótica como estrategia predeterminada usando un ACOD a la dosis recomendada para la prevención del ictus y un único antiagregante plaquetario oral (preferiblemente clopidogrel).	I	A
Se recomienda la administración periprocedimiento de DAPT con aspirina y clopidogrel hasta por 1 semana.	I	A
En pacientes tratados con un AVK (p. ej., válvulas protésicas mecánicas), se debe considerar el clopidogrel solo en pacientes seleccionados (HAS-BLED $\geq 3$ o ARC-HBR y bajo riesgo de trombosis del stent) hasta por 12 meses.	IIa	B
Cuando se administra rivaroxabán y el riesgo hemorrágico alto prevalece sobre los riesgos de trombosis del stent o ictus isquémico, se debe considerar la administración de dosis de rivaroxabán de 15mg/día en lugar del 20mg/día mientras dure el tratamiento antiagregante en monoterapia o doble.	IIa	B
Para pacientes con riesgo hemorrágico alto (HAS-BLED $\geq 3$ ), se debe considerar la administración de dabigatrán 110mg/12h en lugar de 150mg/12h mientras dure el tratamiento antiagregante en monoterapia o doble para mitigar el riesgo hemorrágico.	IIa	B
Para pacientes tratados con un anticoagulante, se debe considerar la administración de AAS y clopidogrel durante más de 1 semana y hasta 1 mes en los casos de riesgo isquémico alto u otras características anatómicas o del procedimiento que superen el riesgo hemorrágico	IIa	C
Se puede considerar el tratamiento doble (con un anticoagulante y ticagrelor o prasugrel) como alternativa a la triple terapia (con un anticoagulante, AAS y clopidogrel) para pacientes con riesgo moderado o alto de trombosis del stent, independientemente del tipo de stent implantado.	IIb	C

**Fuente:** Adaptado de Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2018;39(3):213-60 y Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2021;42(14):1289-367.

## 1.9 JUSTIFICACIÓN

La doble terapia antiplaquetaria, que consiste en aspirina y un inhibidor de P2Y12, es de vital importancia para la prevención secundaria de eventos isquémicos coronarios recurrentes y trombosis del stent, sobre todo en pacientes de alto riesgo, mostrando una mayor efectividad si se compara con la monoterapia con aspirina, a expensas de un aumento en la incidencia de eventos de sangrado.

Actualmente, las recomendaciones para una administración estándar de doble terapia antiplaquetaria en pacientes con síndrome coronario agudo tratados con implante de stent liberador de fármaco, sugieren una duración de hasta 12 meses después de la intervención coronaria percutánea; existen también propuestas y evidencia de esquemas más cortos (1-3 o 6 meses) en diferentes situaciones especiales, como riesgo alto de sangrado.

El riesgo isquémico y de sangrado se estima a través de escalas validadas en diferentes poblaciones de pacientes, incluyendo el síndrome coronario agudo, con aplicabilidad al ingreso o al año del implante del stent, con lo cual buscan también sugerir una duración de la doble terapia antiplaquetaria según la estratificación señalada. A pesar de esto, una duración de DAPT más allá de los 12 meses estándar, se aplica con frecuencia en la práctica habitual.

El presente estudio, pretende analizar las indicaciones con que se justifica esta práctica en nuestra red de atención hospitalaria, además de sus resultados clínicos subsecuentes, lo que permitiría identificar a los pacientes que se puedan beneficiar de ella, buscando mejorar el pronóstico del paciente y nuestra propia práctica clínica.

## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## **2.1 Hipótesis**

La incidencia de eventos cardiovasculares mayores y cerebrovasculares mayores es menor en los pacientes que prolongan la doble antiagregación plaquetaria con Ácido Acetilsalicílico y un inhibidor de P2Y12 más allá de 12 meses posterior a la intervención coronaria percutánea con implante de stent por un síndrome coronario agudo.

La incidencia de eventos de sangrado es significativamente mayor en pacientes que prolongan la doble antiagregación plaquetaria con Ácido Acetilsalicílico y un inhibidor de P2Y12 más allá de 12 meses posterior a la intervención coronaria percutánea con implante de stent por un síndrome coronario agudo.

La aplicación de escalas de riesgo como PRECISE-DAPT y DAPT-score al ingreso permiten identificar pacientes con alto riesgo de sangrado y riesgo de eventos isquémicos para dirigir la duración de la doble terapia antiplaquetaria.

## **2.2 Objetivos**

### **2.2.1 Objetivo General**

Analizar la incidencia de eventos cardiovasculares mayores, cerebrovasculares mayores y eventos de sangrado que presentan los pacientes que prolongan la doble antiagregación plaquetaria con ácido acetilsalicílico y un inhibidor de P2Y12 más allá de 12 meses posterior a la intervención coronaria percutánea con implante de stent por un síndrome coronario agudo en una cohorte en “vida real”.

### **2.2.2 Objetivos Específicos**

- Identificar las características clínicas y epidemiológicas basales de la población objeto de estudio.

- Describir la proporción de prolongación de DAPT más allá del primer año tras un SCA.
- Determinar la incidencia de eventos cardiovasculares mayores, cerebrovasculares mayores y hemorrágicos de la población objeto de estudio en el seguimiento clínico.
- Identificar los determinantes y predictores de eventos cardiovasculares mayores, cerebrovasculares mayores y hemorrágicos de la población objeto de estudio.
- Describir el tipo específico de antiagregantes que se usan como doble terapia antiplaquetaria prolongada en la población objeto de estudio.
- Calcular el PRECISE-DAPT y el DAPT-score con las variables del evento índice (ICP e implante de stent por SCA).
- Determinar el número de pacientes en los que se correspondía la duración de la DAPT con la recomendación de la escala (PRECISE-DAPT y DAPT-score).
- Comparar resultados con una población control que no prolongó la terapia antiagregante dual posterior a los 12 meses del evento centinela.

### **2.2.3 Objetivos Secundarios**

- Describir la tasa de mortalidad por todas las causas.
- Explicar la concordancia entre el PRECISE-DAPT y el DAPT-score cuando se aplica ambos al ingreso.

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **3.1 Tipo de estudio**

Se llevó a cabo un estudio observacional-analítico, retrospectivo-longitudinal (estudio de cohortes retrospectivo o cohortes históricas).

### **3.2 Población de estudio**

Todos los pacientes consecutivos a quienes se les realizó una intervención coronaria percutánea con implante de stent durante el ingreso por síndrome coronario agudo, que egresaron con doble terapia antiplaquetaria, atendidos en las salas de hemodinámica de los hospitales de la CardioRed1 de Madrid (Hospital Clínico San Carlos, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Hospital Universitario Príncipe de Asturias y Hospital Universitario Severo Ochoa) durante el período comprendido entre el 1 de enero 2017 y el 31 de diciembre 2018 con seguimiento clínico al menos hasta el 31 diciembre de 2020.

### **3.3 Metodología**

Se registraron las características basales y clínicas de la población de estudio, y se realizó un estudio de supervivencia en el que se analizaron las tasas de los eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores (MACE) y sangrado por grupos.

- Grupo 1: Pacientes que prolongaron la doble terapia antiplaquetaria más de 12 meses posterior a evento índice (ICP en SCA).
- Grupo 2: Pacientes que suspendieron la doble terapia antiplaquetaria antes o a los 12 meses del evento índice.

Se utilizó un punto de corte temporal de 12 meses  $\pm$  30 días ya que no todos los pacientes tuvieron una visita de seguimiento exactamente 12 meses después de la ICP. De esta forma se podría establecer claramente la intención del médico de prolongar o no la DAPT.

Se evaluó el perfil de riesgo de sangrado con las variables al ingreso utilizando tanto la escala PRECISE-DAPT como DAPT-score, y se agruparon los pacientes en dos grupos dicotómicos según las puntuaciones: PRECISE-DAPT  $<25$  o  $\geq 25$  y DAPT-score  $<2$  o  $\geq 2$ .

Posteriormente se subclasificó la población dentro de los grupos previos de acuerdo con la duración de la doble antiagregación plaquetaria (mayor o menor de 12 meses).

### 3.4 Definiciones

- Eventos adversos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores (MACE): combinación de muerte cardiovascular o por cualquier causa, infarto de miocardio no fatal, trombosis del stent y accidente cerebrovascular.
- Eventos de sangrado: se definieron y clasificaron según la escala BARC (Bleeding Academic Research Consortium), siendo sangrado mayor aquellos entre los tipos 2, 3 o 5 de la escala [200]:
  - Tipo 0: sin evidencia de sangrado.
  - Tipo 1: sangrado no significativo.
  - Tipo 2: cualquier signo de hemorragia (cualquier sangrado que sea más de lo esperado, incluyendo sangrado solo identificado por un estudio de imagen), que no cumpla criterios para tipo 3, 4 o 5 pero que requiera intervención médica no quirúrgica por parte de un profesional de salud, hospitalización o aumento del cuidado y/o evaluación pronta con analítica o estudios de imagen.

- Tipo 3:
  - Tipo 3a: sangrado con descenso de hemoglobina de  $\geq 3$  a  $< 5$  g/dl (relacionado con el sangrado) o cualquier necesidad de transfusión por sangrado evidente.
  - Tipo 3b: descenso en la hemoglobina  $\geq 5$  g/dl (relacionado con el sangrado); taponamiento cardiaco; sangrado que requiera intervención quirúrgica para su control (excluyendo nasal, dental, piel o hemorroides); sangrado que requiera el uso de agentes vasoactivos.
  - Tipo 3c: hemorragia intracraneal (no incluye microhemorragias o transformación hemorrágica. Incluye sangrado intraespinal); subcategorías confirmadas por autopsias o imágenes o punción lumbar; sangrado intraocular que afecta a la visión.
- Tipo 4: sangrado asociado a revascularización miocárdica: sangrado intracraneal perioperatorio dentro de las 48 horas; reintervención luego de cierre de esternotomía con propósito de controlar sangrado; transfusión de  $\geq 5$  unidades de glóbulos rojos dentro de un periodo de 24 horas; gasto de tubo de tórax  $\geq 2$  litros en 24 h.
- Tipo 5: sangrado fatal
  - Tipo 5a: sangrado fatal probable: con sospecha clínica pero no comprobado por autopsia o imagen.
  - Tipo 5b: sangrado fatal definitivo: confirmado por imagen o autopsia[200].

- Enfermedad coronaria obstructiva: estenosis del 50% en el tronco coronario izquierdo, 70% de cualquier otra arteria coronaria o evidencia de isquemia en las pruebas invasivas.
- Concordancia del tratamiento: pacientes que recibieron doble terapia antiagregante durante más de 12 meses y tenían DAPT-score  $\geq 2$  y PRECISE-DAPT  $< 25$ ; y pacientes que recibieron tratamiento por 12 meses o menos y tenían DAPT-score  $< 2$  y PRECISE-DAPT  $\geq 25$ .

### **3.5 Selección de pacientes**

Se incluyeron de forma consecutiva a todos los pacientes de la población objeto de estudio que cumplieran los criterios de inclusión en el periodo de estudio.

#### **3.5.1 Criterios de inclusión**

- Pacientes con alta hospitalaria por SCA que recibieron doble terapia antiplaquetaria.
- Pacientes con enfermedad coronaria aterosclerótica vista en la coronariografía.
- Pacientes con revascularización mediante ICP e implante de stent en la arteria culpable del SCA.

#### **3.5.2 Criterios de exclusión**

- Pacientes con indicación previa de anticoagulación oral.
- Pacientes con indicación de triple terapia antitrombótica al alta.

- Pacientes con mortalidad intrahospitalaria o dentro del primer año posterior al evento índice.
- Pacientes con necesidad de suspender la DAPT antes de 1 año (transfusión de sangre, cirugía urgente o cirugía mayor, patología oncológica con predisposición a un alto riesgo de sangrado).
- Pacientes con eventos antes del primer año de seguimiento (reinfarto, nueva revascularización, sangrado mayor).

### 3.6 Variables

- Variables demográficas: edad, sexo, peso, talla.
- Factores de riesgo cardiovasculares: hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, tabaquismo.
- Enfermedad cardiovascular previa: arteriopatía periférica, historia de ictus, historia de cardiopatía isquémica, IM previo, ICP previa, CABG previa, trombosis del stent previa, IC previa.
- Otras comorbilidades de interés: EPOC, ERC, enfermedades inmunológicas, hipotiroidismo.
- Factores de riesgo hemorrágicos: historia de sangrados previos requiriendo ingreso o transfusión en los últimos 6 meses/último año, historia de sangrados recurrentes, sangrado intracraneal espontáneo (cualquier momento) o traumático (en el último año), malformación arteriovenosa cerebral, historia de cáncer activo en el último año, diálisis, cirrosis hepática con hipertensión portal, coagulopatía, cirugía mayor en los últimos 30 días, uso crónico de AINEs o corticoides.
- Presentación de SCA: tipo (AI, IAMSEST, IAMCEST), clase Killip-Kimball (Clase I: Infarto no complicado. Clase II: IC moderada: estertores en bases

pulmonares, galope por S3, taquicardia. Clase III: IC grave: edema agudo de pulmón. Clase IV: Shock cardiogénico), TIMI, GRACE, CRUSADE, PRECISE-DAPT, DAPT-score.

- Coronariografía y revascularización: segmento de vaso culpable según la AHA, TCI, DA proximal, enfermedad multivaso, ICP, revascularización completa/incompleta, número de stents, tipo de stent, longitud total de stents, stents < 3mm, stent en bifurcación, stents multivaso.
- Análítica al ingreso: hemoglobina, hematocrito, glucosa, creatinina, plaquetas, leucocitos.
- Ecocardiograma: FEVI al alta.
- Evolución intrahospitalaria: reinfarto, sangrado, insuficiencia cardiaca.
- Tratamiento al alta: AAS, Clopidogrel/Ticagrelor/Prasugrel, B-bloqueantes, IECA/ARA2/ARNI, eplerenona, estatinas.
- Seguimiento: fecha de último seguimiento, mortalidad y causa de muerte, reinfarto y fecha, trombosis de stent y fecha, reingreso por angina y fecha, necesidad de nueva revascularización y fecha, reingreso por sangrado (aplicar clasificación BARC) con localización de sangrado y fecha, necesidad de transfusión y fecha.
- Cambios en tratamiento antitrombótico: suspensión de DAPT (fecha y causa). Inicio de DAPT (fecha, fármaco y motivo).

### **3.7 Tratamiento de datos**

Los datos se recogieron y almacenaron en un soporte electrónico de datos en el programa Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, Estados Unidos), con acceso a través de una contraseña personalizada, exportándose posteriormente a una base

de datos encriptada del programa estadístico IBM SPSS Statistics v.26 (IBM, Chicago, Illinois, Estados Unidos), específicamente creada para el análisis estadístico ulterior.

### **3.8 Análisis estadístico**

Para las variables de estudio de tipo cualitativo, se emplearon como resumen la frecuencia absoluta (n) y la frecuencia relativa (porcentaje, %). Para las variables cuantitativas, en primer lugar, se comprobó la “normalidad” de éstas mediante la prueba de Kolmogórov-Smirnov. Las variables que se ajustaban a una distribución normal se resumieron con la media como medida de la tendencia central y la desviación típica como medida de dispersión. En el caso de tener variables “no-normales”, se empleó la mediana como estadístico resumen de tendencia central y el rango intercuartílico como medida de dispersión.

Para estudiar las variables que se asociaron con la mortalidad y/o eventos en el seguimiento, se emplearon las técnicas estadísticas habituales, confeccionando tablas de contingencia con variables cualitativas, empleando la prueba de chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) de Pearson si el tamaño de la muestra era suficientemente grande, y el test exacto de Fisher o la corrección por máxima verosimilitud, en los casos en los que fuera necesario debido al escaso tamaño de la muestra (20% o más celdas con valores de frecuencia esperados inferiores de 5).

Se estudiaron las variables asociadas al tiempo en que ocurrió algún fallecimiento o evento isquémico mediante análisis de supervivencia, usando la regresión de Cox para la estimación del Hazard Ratio (HR) cruda con sus intervalos de confianza al 95%. Se empleó también el método de Kaplan-Meier para la representación gráfica, calculando las diferencias con la prueba de log-rank.

Se realizaron ajustes multivariados mediante análisis de regresión múltiple de Cox, usando para la selección de variables el método de pasos sucesivos hacia delante, estableciendo un nivel de significación de entrada en el modelo de 0,1 y de salida de 0,15, obteniendo así las HR ajustadas, con sus intervalos de confianza del 95%.

En todos los análisis se estableció un nivel de significancia estadística en valores por debajo de 0,05.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa estadístico IBM SPSS Statistics v.26 (IBM, Chicago, Illinois, Estados Unidos).

### **3.9 Aspectos éticos**

Los pacientes incluidos en el estudio no fueron sometidos a ninguna consideración experimental. Dado su carácter retrospectivo, en ningún caso se infirió en la decisión del médico sobre el tratamiento más adecuado para el paciente ni en la realización de pruebas adicionales fuera de la práctica clínica habitual. Todos los datos fueron incluidos en las diferentes bases de datos de manera anonimizada en el contexto del proyecto DAISY (Dual Antiplatelet therapy beyond the first Year after an ACS) Registry, para el cual se recibió la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica con fecha 12/08/2020.

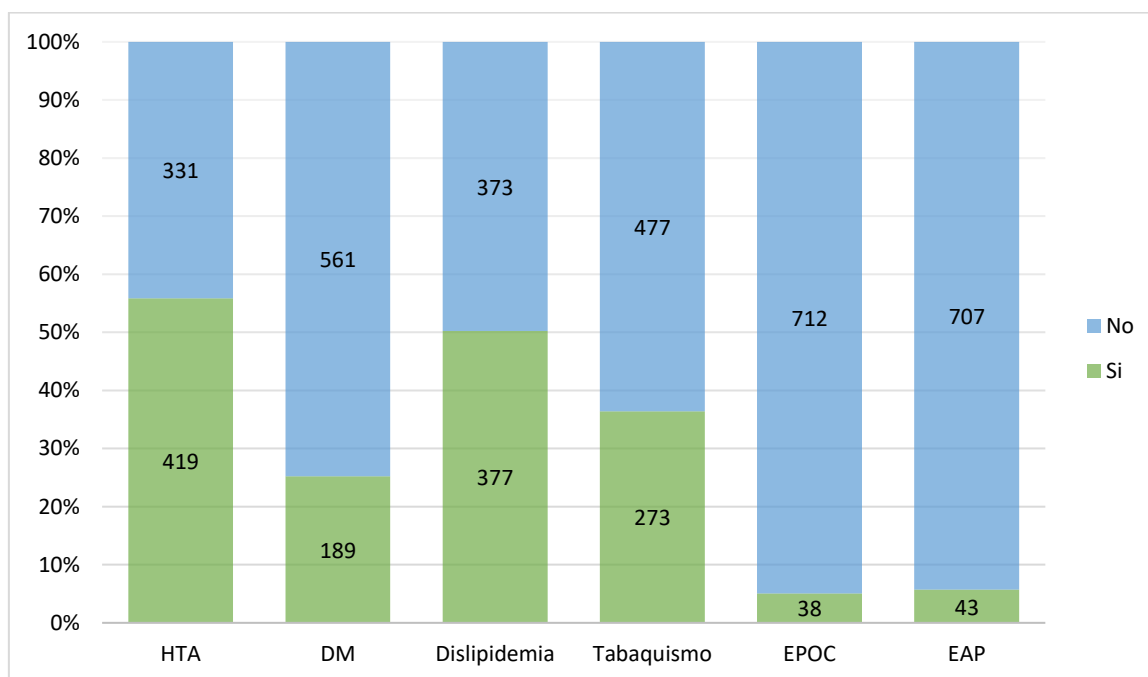
Por ello no conlleva ningún riesgo adicional su participación en el mismo. Sin embargo, sí existe beneficio en términos de la comunidad, a la hora de permitir identificar puntos de mejora en el proceso asistencial del manejo del SCA, facilitando elaborar planes estratégicos de perfeccionamiento adaptados a las necesidades de la población.

## **4. RESULTADOS**

#### 4.1 Características de la población general

Se incluyeron 750 pacientes consecutivos que ingresaron con diagnóstico de síndrome coronario agudo a los hospitales de la CardioRed1 durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2017 al 31 de diciembre de 2018. La mediana de edad fue de 63 años (rango intercuartílico 31 a 97 años). La media de seguimiento fue de  $47,8 \pm 8,4$  meses. Las características de la población se muestran en la figura 28 y la tabla 9, y los antecedentes cardiovasculares en la tabla 10.

**Figura 28.** Factores de riesgo de la población general.



HTA, hipertensión arterial. DM, diabetes mellitus. EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica. EAP, enfermedad arterial periférica.

**Tabla 9.** *Características basales de la población general.*

	<b>n=750</b>
Sexo [n (%)]	
Mujer	151 (20,1%)
Hombre	599 (79,9%)
Edad (años)	63,98 ± 12,9
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,9 ± 4,2
Hemoglobina (g/dL)	14,4 ± 1,8
Creatinina (mg/dL)	1,01 ± 0,53
TFG (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	89,5 ± 36,5

IMC: Índice de masa corporal, TFG: Tasa de filtración glomerular.

**Tabla 10.** *Antecedentes cardiovasculares y de sangrado en la población estudiada.*

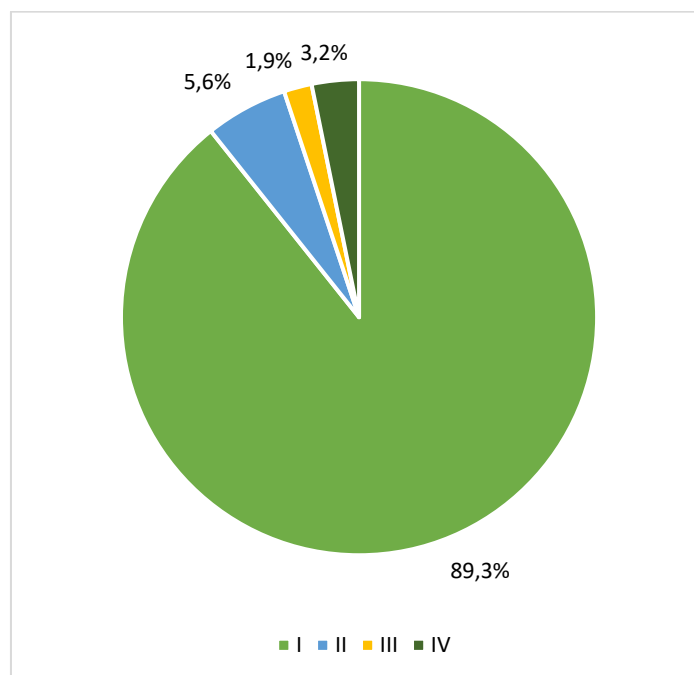
	<b>n=750</b>
Cardiopatía isquémica previa [n (%)]	117 (15,6%)
IM previo	79 (10,5%)
ICP previa	102 (13,6%)
CABG previo	11 (1,5%)
Insuficiencia cardíaca	11 (1,5%)
Ictus previo	41 (5,5%)
Uso previo de estatinas	273 (36,4%)
Diálisis	6 (0,8%)
Sangrado previo	10 (1,3%)
Cirugía mayor previa	269 (35,9%)

IM, infarto de miocardio. ICP, intervención coronaria percutánea. CABG, cirugía de derivación aortocoronaria.

En cuanto al tipo de SCA al ingreso, el 44,8% de los pacientes presentaron IAMCEST.

Dentro del grupo de enfermos que ingresaron por SCASEST, su diagnóstico específico fue angina inestable en 5,9% e IAMSEST 49,3%. En 26 pacientes (3,5%) se produjo una parada cardíaca al ingreso.

La clasificación clínica de los pacientes según la escala de Killip-Kimball se muestra en la figura 29.

**Figura 29.** Clasificación de Killip-Kimball en la población estudiada.

El 100% de los pacientes fueron llevados a sala de hemodinámica y fueron sometidos a intervención coronaria percutánea e implante de stent (criterio de inclusión).

Los hallazgos en la angiografía y el número y longitud media de los stents implantados se muestran en la tabla 11.

**Tabla 11.** Características del procedimiento de ICP en la población estudiada.

	<b>n=750</b>
Estenosis en TCI [n (%)]	62 (8,3%)
Estenosis en DA proximal [n (%)]	215 (28,7%)
Enfermedad multivaso [n (%)]	463 (61,7%)
Número de stents	1,47 ± 0,84
Longitud media de los stents (mm)	30,33 ± 19,82

TCI, tronco coronario izquierdo. DA, arteria descendente anterior.

Se aplicaron al ingreso las escalas de riesgo TIMI (según la presentación: SCASEST o SCACEST), CRUSADE, PRECISE-DAPT y DAPT-score, cuyas medias se describen en la tabla 12.

**Tabla 12.** Escalas de riesgo aplicadas en la población estudiada.

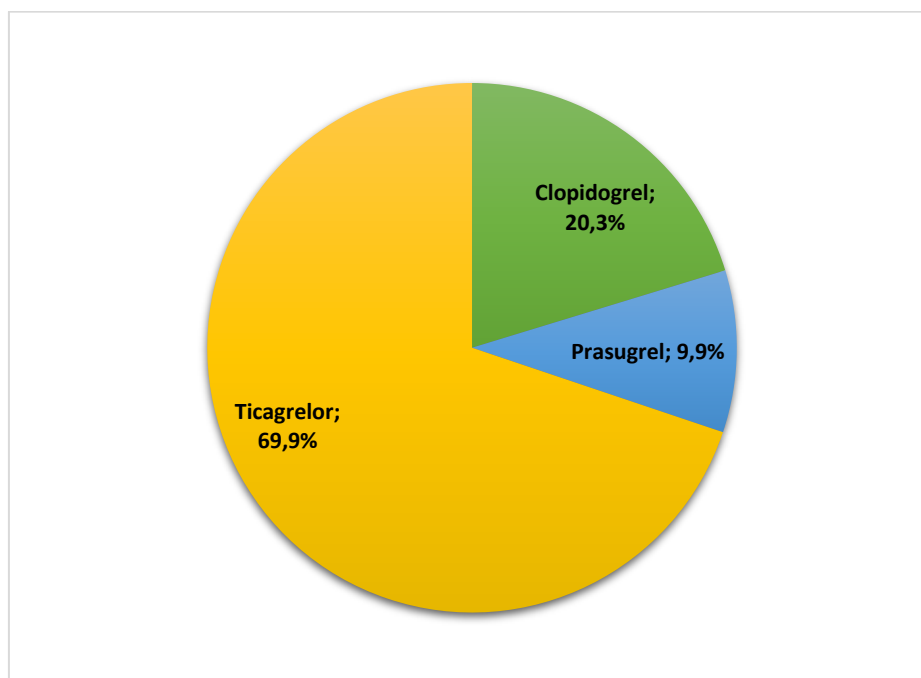
Escala	Valor medio $\pm$ DS
TIMI (SCASEST) (n=380)	3,53 $\pm$ 0,87
TIMI (SCACEST) (n=370)	2,96 $\pm$ 1,79
CRUSADE	22,86 $\pm$ 13,55
PRECISE-DAPT	18,59 $\pm$ 12,11
DAPT-score	1,46 $\pm$ 1,29

TIMI, Thrombolysis In Myocardial Infarction. SCASEST, síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. SCACEST, síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST. CRUSADE, Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines. PRECISE-DAPT, PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsEquent Dual Anti Platelet Therapy, DAPT, dual antiplatelet therapy.

Al alta los pacientes presentaron una FEVI de 54,3  $\pm$  7,9%.

El 100% de los pacientes recibieron doble antiagregación plaquetaria con ácido acetilsalicílico y un inhibidor de P2Y12, cuya distribución se muestra en la figura 30.

**Figura 30.** *Inhibidor de P2Y12 indicado al alta.*



La duración promedio de la DAPT fue de  $480,1 \pm 377$  días.

Del total de 750 pacientes, 208 (27,7%) mantuvieron la doble terapia antiplaquetaria por más de 12 meses, con lo cual se presentan los resultados según grupo de duración de DAPT en el siguiente apartado.

#### **4.2 Características de la población agrupada por duración de la DAPT**

La población general se agrupó en 542 pacientes (72,3%) que recibieron DAPT  $\leq 12$  meses y 208 pacientes (27,7%) que prolongaron la terapia antiplaquetaria más de 12 meses.

La media de duración del tratamiento fue de  $370,6 \pm 28,2$  días para el grupo con duración estándar, y  $765,7 \pm 447,6$  días para el grupo de mayor duración.

Las características basales de la población, estratificadas por grupo de tratamiento, se muestran en la tabla 13.

**Tabla 13.** Características basales de la población según duración de DAPT.

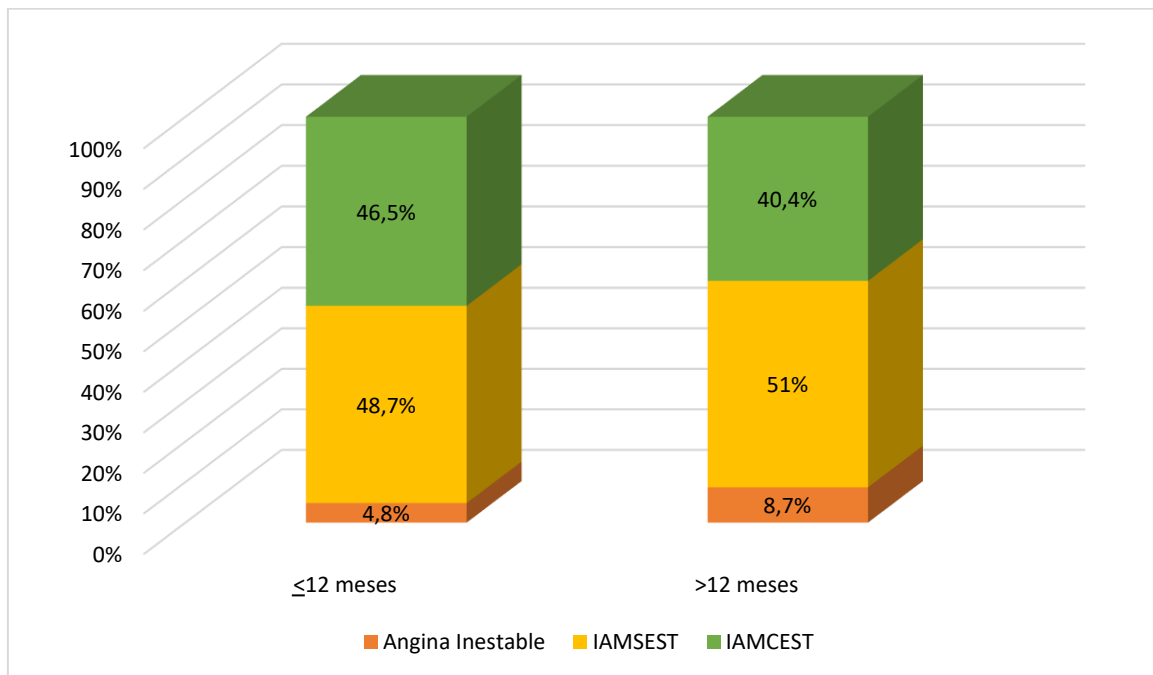
	≤ 12 meses (n=542)	> 12 meses (n=208)	P
Edad (años)	63,5 ± 12,7	65,3 ± 13,2	0.088
Hombre (%)	444 (81,9%)	155 (74,5%)	<b>0.024</b>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,53 ± 4,26	27,46 ± 4,24	0.829
Hipertensión	296 (54,6%)	123 (59,1%)	0.264
Diabetes mellitus	132 (24,4%)	57 (27,4%)	0.389
Dislipidemia	264 (48,7%)	113 (54,3%)	0.168
Tabaquismo	342 (63,1%)	119 (57,2%)	0.138
EAP	34 (6,3%)	9 (4,3%)	0.305
Ictus previo	25 (4,6%)	16 (7,7%)	0.097
EAC previa	75 (13,8%)	42 (20,2%)	<b>0.032</b>
IM previo	48 (8,9%)	31 (14,9%)	<b>0.016</b>
ICP previa	64 (11,8%)	38 (18,3%)	<b>0.021</b>
CABG previo	5 (0,9%)	6 (2,9%)	<b>0.045</b>
Insuficiencia cardiaca	8 (1,5%)	3 (1,4%)	0.973
Sangrado previo	8 (1,5%)	2 (1,0%)	0.582
Diálisis	2 (0,4%)	4 (1,9%)	0.053
EPOC	28 (5,2%)	10 (4,8%)	0.841
Cirugía mayor previa	186 (34,3%)	83 (39,9%)	0.153
Uso previo de estatinas	179 (33,0%)	94 (45,2%)	<b>0.002</b>

IMC, Índice de masa corporal, EAP, enfermedad arterial periférica. EAC, enfermedad arterial coronaria. IM, infarto de miocardio. ICP, intervención coronaria percutánea. CABG, cirugía de derivación aortocoronaria. EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

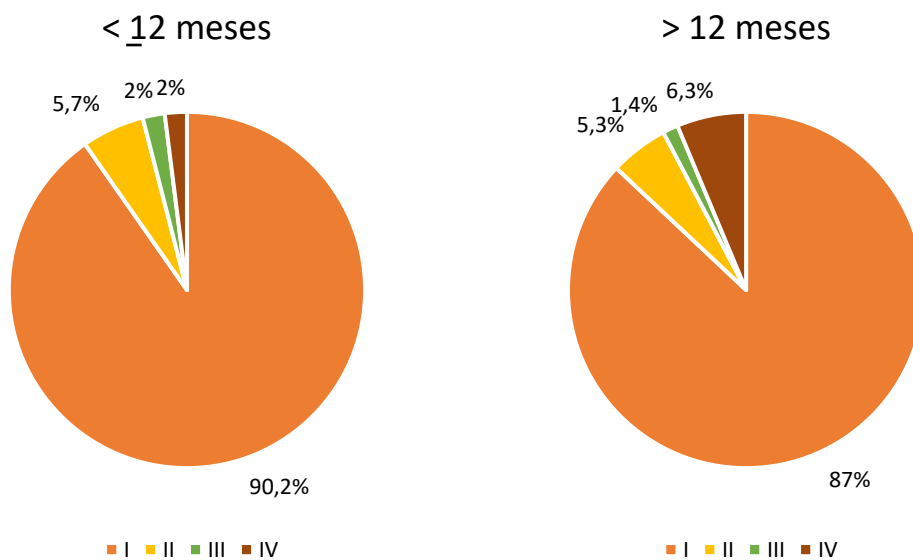
El sexo masculino fue significativamente mayor en ambos grupos. El uso previo de estatinas, así como también la prevalencia de enfermedad arterial coronaria previa, infarto de miocardio previo, intervención coronaria percutánea previa y cirugía de derivación aortocoronaria previa fue significativamente mayor en el grupo de pacientes que prolongaron la DAPT.

En cuanto al tipo de SCA y a la clasificación de Killip-Kimball, no hubo diferencias significativas (Figura 31 y 32).

**Figura 31.** Tipo de SCA entre grupos de duración de DAPT.



**Figura 32.** Clasificación de Killip-Kimball entre grupos de duración de DAPT.



Al ingreso, los pacientes no presentaron diferencias entre grupos, a excepción de la hemoglobina que fue significativamente mayor ( $p=0.011$ ) en el grupo de menor duración de DAPT. Otras características clínicas se muestran en la tabla 14.

**Tabla 14.** Características clínicas en la hospitalización de los pacientes entre grupos de duración de DAPT.

	<b>≤ 12 meses (n=542)</b>	<b>&gt; 12 meses (n=208)</b>	<b>P</b>
IC al ingreso (%)	25 (4,6%)	10 (4,8%)	0,910
Parada cardiorrespiratoria (%)	16 (3,0%)	10 (4,8%)	0,214
Hemoglobina	14,55 ± 1,68	14,16 ± 1,93	<b>0.011</b>
Creatinina	0,98 ± 0,45	1,06 ± 0,68	0,426
TFG (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	91,03 ± 36,61	85,50 ± 36,13	0,062
FEVI al alta (%)	54,34 ± 7,82	54,20 ± 8,34	0,773

IC, insuficiencia cardiaca. TFG, tasa de filtración glomerular. FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Las características del procedimiento de ICP se muestran en la tabla 15. Hubo una menor incidencia de estenosis de TCI y de enfermedad multivaso en el grupo de duración ≤12 meses de DAPT.

**Tabla 15.** Características del procedimiento de ICP entre grupos de duración de DAPT.

	<b>≤ 12 meses (n=542)</b>	<b>&gt; 12 meses (n=208)</b>	<b>P</b>
Estenosis en TCI [n (%)]	37 (6,8%)	25 (12,0%)	<b>0.021</b>
Estenosis en DA proximal [n (%)]	146 (26,9%)	69 (33,2%)	0,091
Enfermedad multivaso [n (%)]	322 (59,4%)	141 (67,8%)	<b>0.035</b>
Numero de stents	1,46 ± 0,85	1,49 ± 0,81	0,427
Longitud media de los stents (mm)	30,40 ± 20,01	30,17 ± 19,37	0,757

TCI, tronco coronario izquierdo. DA, arteria descendente anterior.

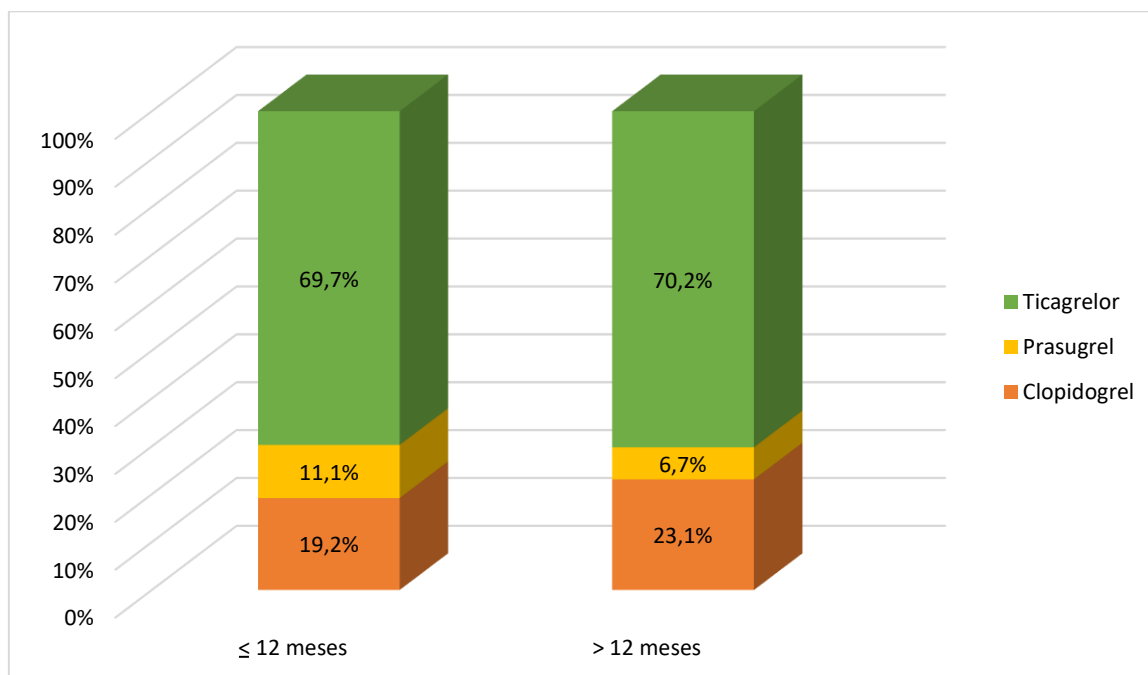
Fueron aplicadas en ambos grupos de pacientes las escalas de riesgo GRACE, DAPT-score, PRECISE-DAPT y CRUSADE. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las dos últimas. Cabe mencionar que el perfil de riesgo de los pacientes con DAPT >12 meses según la escala GRACE fue mayor, y que a pesar de tener un mayor puntaje en el CRUSADE y el PRECISE-DAPT, no llegaban al punto de corte de alto riesgo de sangrado (>40 y ≥25 respectivamente) (Tabla 16).

**Tabla 16.** Escalas de riesgo aplicadas en ambos grupos al ingreso.

Escala	< 12 meses (n=542)	> 12 meses (n=208)	P
DAPT-Score	1,48 + 1,28	1,41 + 1,35	0.775
PRECISE-DAPT	17,96 + 11,74	20,23 + 12,90	<b>0.022</b>
GRACE	138,6 + 35,8	143,7 + 40,7	0.096
CRUSADE	22,2 + 13,3	24,6 + 13,9	<b>0.028</b>

DAPT, dual antiplatelet therapy. PRECISE-DAPT, PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSEquent Dual Anti Platelet Therapy. GRACE, Registro Global de Eventos Coronarios Agudos. CRUSADE, Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines.

No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la elección del fármaco inhibidor de P2Y12 específico (Figura 33), predominando el ticagrelor en ambas cohortes.

**Figura 33.** Tipo de inhibidor de P2Y12 entre grupos de duración de DAPT.

Durante el seguimiento, los pacientes en el grupo de duración de DAPT mayor de 12 meses presentaron una mayor incidencia de eventos cardiovasculares mayores (MACE) y nueva revascularización, no asociada a revascularización del vaso diana.

No hubo diferencias en eventos isquémicos ni de sangrado entre ambos grupos, como se muestra en la tabla 17.

**Tabla 17.** *Eventos clínicos en pacientes entre grupos de duración de DAPT.*

	≤ 12 meses (n=542)	> 12 meses (n=208)	P
MACE	63 (11.6%)	36 (17.3%)	<b>0.040</b>
Muerte por todas las causas	43 (7.9%)	19 (9.1%)	0.593
Mortalidad cardiaca	12 (2.2%)	5 (2.4%)	1.000
Infarto de Miocardio	19 (3.5%)	12 (5.8%)	0.163
Trombosis del stent	3 (0.6%)	3 (1.4%)	0.356
Reingreso por angina	16 (3.0%)	12 (5.8%)	0.068
Nueva revascularización	20 (3.7%)	18 (8.7%)	<b>0.006</b>
Revascularización del vaso diana	11 (2.0%)	9 (4.3%)	0.080
Ictus	9 (1.7%)	8 (3.8%)	0.097
Reingreso por sangrado	7 (1.3%)	2 (1.0%)	1.000
Sangrado BARC ≥ 2	40 (7.4%)	13 (6.3%)	0.589

MACE, eventos cardiovasculares mayores. BARC, Bleeding Academic Research Consortium.

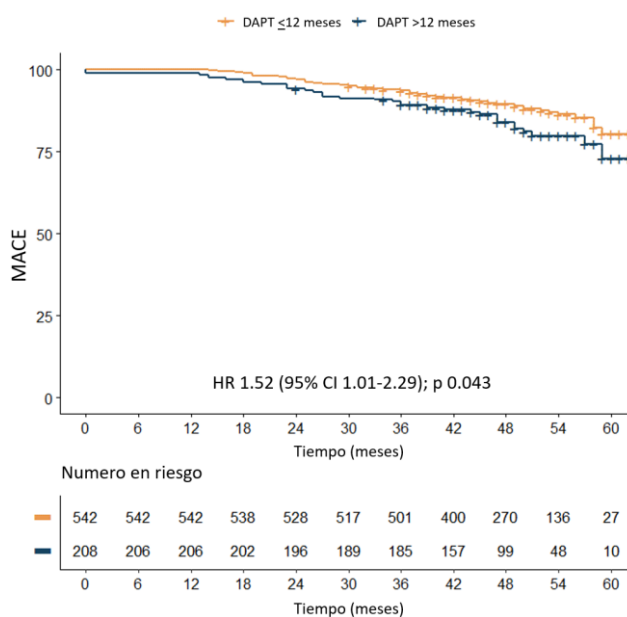
El modelo de riesgos proporcionales de Cox para eventos clínicos mostró que los pacientes con prolongación de DAPT más allá de 12 meses presentaban un mayor riesgo de nueva revascularización durante el tiempo observado (Tabla 18).

**Tabla 18.** Modelo de riesgos proporcionales de Cox para eventos clínicos entre grupos.

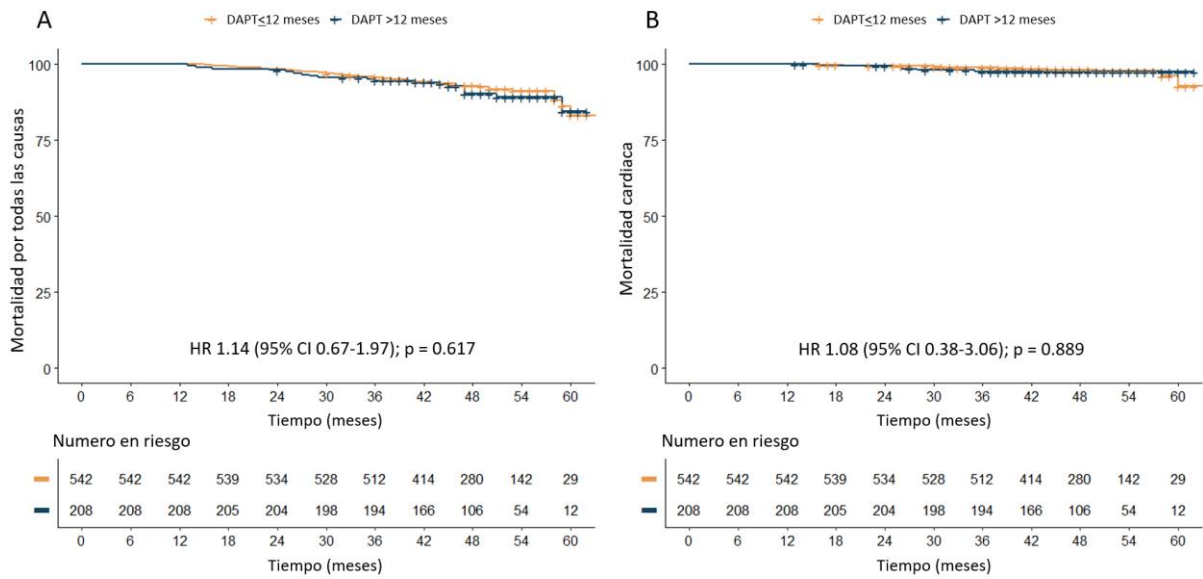
	<b>HR</b>	<b>95% CI</b>	<b>P</b>
MACE	1.61	(0.99; 2.63)	0.057
Muerte por todas las causas	1.15	(0.67; 1.97)	0.617
Mortalidad cardiaca	1.08	(0.38; 3.06)	0.889
Infarto de Miocardio	1.67	(0.81; 3.43)	0.167
Trombosis del stent	2.64	(0.53; 13.07)	0.235
Reingreso por angina	1.99	(0.95; 4.23)	0.070
Nueva revascularización	2.41	(1.28; 4.56)	<b>0.007</b>
Revascularización del vaso diana	2.16	(0.89; 5.21)	0.087
Ictus	2.31	(0.89; 5.99)	0.085
Reingreso por sangrado	0.74	(0.15; 3.58)	0.711
Sangrado BARC $\geq 2$	0.84	(0.45; 1.58)	0.593

HR, Hazard ratio. MACE, eventos cardiovasculares mayores. BARC, Bleeding Academic Research Consortium.

Se muestran en las figuras 34-38 las curvas de Kaplan-Meier de supervivencia actuarial libre de eventos para MACE, mortalidad, ictus, eventos isquémicos y de sangrado, respectivamente.

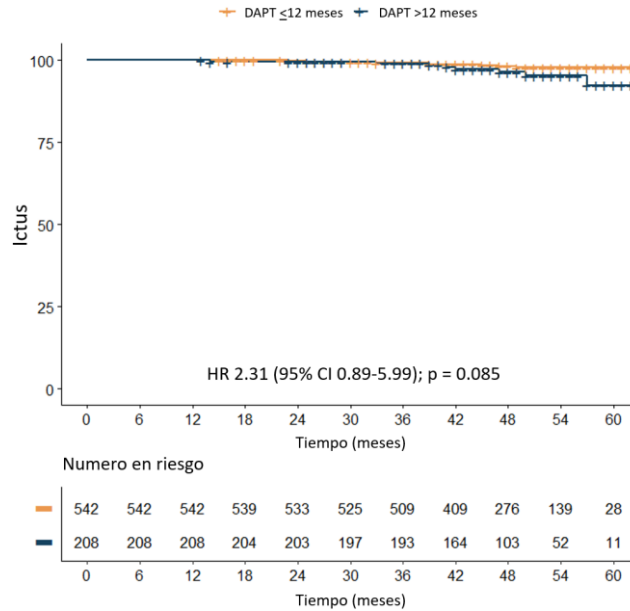
**Figura 34.** Curva de Kaplan-Meier para eventos cardiovasculares mayores entre grupos de duración ( $\leq 12$  meses y  $>12$  meses) de DAPT.

**Figura 35.** Curva de Kaplan-Meier para mortalidad entre grupos de duración ( $\leq 12$  meses y  $> 12$  meses) de DAPT.

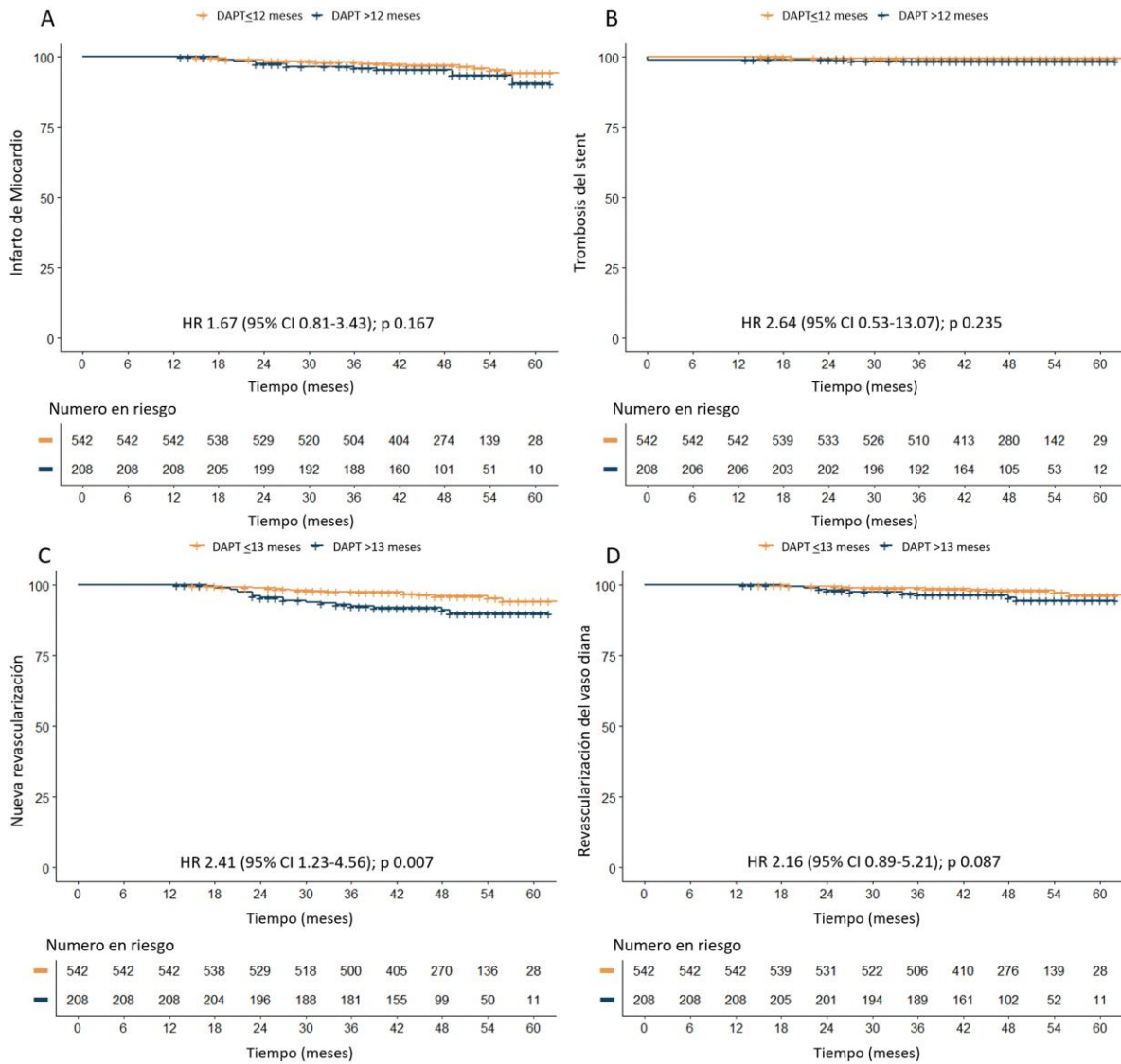


A) mortalidad por todas las causas, B) mortalidad cardiaca.

**Figura 36.** Curva de Kaplan-Meier para ictus entre grupos de duración ( $\leq 12$  meses y  $> 12$  meses) de DAPT.

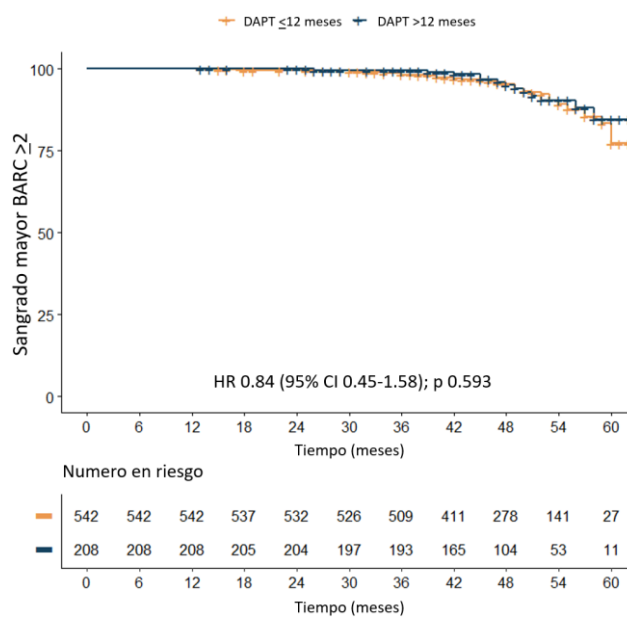


**Figura 37.** Curva de Kaplan-Meier para eventos isquémicos entre grupos de duración ( $\leq 12$  meses y  $>12$  meses) de DAPT.



A) Infarto de miocardio, B) Trombosis del stent, C) Nueva revascularización, D) TVR= revascularización del vaso diana.

**Figura 38.** Curva de Kaplan-Meier para sangrado mayor (BARC  $\geq 2$ ) entre grupos de duración ( $\leq 12$  meses y  $> 12$  meses) de DAPT.



El análisis univariado y multivariado para eventos cardiovasculares mayores se muestra en la tabla 19.

Los factores de riesgo para MACE fueron una duración de DAPT mayor de 12 meses, edad, hipertensión, diabetes mellitus, ICP previa, estenosis de TCI, enfermedad multivaso, puntuación en las escalas PRECISE-DAPT, CRUSADE y GRACE. Un factor protector de MACE fue la determinación de niveles hemoglobina normales al ingreso.

**Tabla 19.** *Análisis de regresión de Cox para eventos cardiovasculares mayores.*

	Univariado		Multivariado	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
DAPT >12 meses	1.53 (1.01-2.30)	<b>0.043</b>	1.36 (0.89-2.08)	0.151
Sexo (mujer)	1.08 (0.67-1.73)	0.764	0.68 (0.40-1.14)	0.140
Edad	1.05 (1.03-1.07)	<b>&lt;0.001</b>	1.04 (1.02-1.06)	<b>&lt;0.001</b>
Índice de masa corporal	0.97 (0.93-1.02)	0.290		
Hipertensión	2.45 (1.56-3.86)	<b>&lt;0.001</b>	1.42 (0.87-2.33)	0.160
Diabetes mellitus	2.24 (1.50-3.35)	<b>&lt;0.001</b>	1.46 (0.96-2.23)	0.078
Dislipidemia	1.12 (0.75-1.66)	0.584		
IM previo	1.49 (0.85-2.62)	0.168		
ICP previa	1.91 (1.18-3.10)	<b>0.009</b>	1.21 (0.73-2.03)	0.459
CABG previo	0.75 (0.10-5.36)	0.772		
IAMCEST vs. IAMSEST	1.41 (0.93-2.12)	0.104	0.99 (0.65-1.52)	0.969
Estenosis de TCI	1.89 (1.07-3.32)	<b>0.028</b>	0.84 (0.46-1.54)	0.565
Estenosis de DA Proximal	0.89 (0.63-1.50)	0.886		
Enfermedad multivaso	3.14 (1.86-5.30)	<b>&lt;0.001</b>	2.26 (1.31-3.91)	<b>0.003</b>
Numero de stents	1.09 (0.88-1.35)	0.419		
Longitud de los stents	1.01 (0.99-1.01)	0.263		
Hemoglobina	0.77 (0.70-0.85)	<b>&lt;0.001</b>	0.88 (0.79-0.99)	<b>0.034</b>

HR, Hazard ratio. DAPT, doble antiagregación plaquetaria. IM, infarto de miocardio. ICP, intervención coronaria percutánea. CABG, cirugía de derivación aortocoronaria. IAMCEST, infarto agudo de miocardio con elevación del ST. IAMSEST, infarto agudo de miocardio sin elevación del ST. TCI, tronco coronario izquierdo. DA, arteria descendente anterior.

En el análisis multivariado se aprecia que los factores independientes de riesgo para MACE fueron la edad y la presencia de enfermedad multivaso. Asimismo, se encontró nuevamente que la hemoglobina normal actúa como factor protector independiente (Tabla 19).

#### 4.3 Características de la población clasificada según escala de riesgo

Las escalas PRECISE-DAPT y DAPT-score consideran diferentes variables y, como peculiaridad importante, se aplican en diferentes momentos del SCA. La primera se puede

aplicar después de la ICP y la segunda debe hacerse al año del procedimiento índice, siempre que el paciente no haya tenido ningún evento clínico, isquémico o hemorrágico.

Puesto que se recomienda su utilización en las guías de práctica clínica[131,139,176,201,202], se decidió calcular ambas con las variables obtenidas después de la ICP, a efectos comparativos, y se concentraron los pacientes en dos grupos principales en cada escala, PRECISE-DAPT  $\geq 25$  y  $< 25$  y DAPT-score  $< 2$  y  $\geq 2$ .

Posteriormente, dentro de estos grupos los pacientes fueron subclasificados según la duración de la DAPT (mayor o menor de 12 meses).

En los pacientes con un PRECISE-DAPT  $< 25$  y DAPT-score  $\geq 2$  la recomendación de doble terapia antiplaquetaria es prolongada, y en aquellos que tienen PRECISE-DAPT  $\geq 25$  y DAPT-score  $< 2$  se recomienda una duración más corta, de forma concordante.

En la tabla 20 se muestra el porcentaje de pacientes que recibieron en “vida real” la duración de la DAPT en relación con la recomendación de las escalas.

**Tabla 20.** *Concordancia de la duración del tratamiento con la recomendación de las escalas.*

<b>PRECISE-DAPT</b>	<b>&lt;25 (DAPT larga)</b>	<b><math>\geq 25</math> (DAPT corta)</b>	<b>DAPT-Score</b>	<b><math>\geq 2</math> (DAPT larga)</b>	<b>&lt;2 (DAPT corta)</b>
<b>Concordante</b>	26%	67,7%	<b>Concordante</b>	27,1%	71,5%
<b>Discordante</b>	74%	32,3%	<b>Discordante</b>	72,9%	28,5%

El índice de concordancia de Kappa fue de 0.31 (IC 95% 0.25; 0.37) lo cual sugiere baja concordancia entre las escalas.

### 4.3.1 Clasificación de la población según la escala PRECISE-DAPT

A continuación, se presentan las características demográficas y clínicas de los pacientes con una puntuación en la escala PRECISE-DAPT <25 en la tabla 21.

Ambos grupos fueron similares, excepto por una mayor prevalencia de enfermedad arterial coronaria previa, infarto previo, intervención coronaria percutánea previa y uso previo de estatinas en el grupo con DAPT de más de 12 meses de duración.

**Tabla 21.** Características clínicas y demográficas de los pacientes con PRECISE-DAPT <25 dividido entre subgrupos de duración de DAPT.

	Escala PRECISE-DAPT <25 n=549 (73.2%)		
	≤12 meses (n=406, 74%)	>12 meses (n=143, 26%)	P
Edad (años)	58,8 ± 10,3	58,9 ± 9,9	0.844
Hombre (%)	356 (87,7%)	115 (80,4%)	<b>0.032</b>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,97 ± 4,37	27,78 ± 4,36	0.644
Hipertensión	193 (47,5%)	72 (50,3%)	0.536
Diabetes Mellitus	84 (20,7%)	31 (21,7%)	0.803
Dislipidemia	195 (48%)	71 (49,7%)	0.739
Tabaquismo	283 (69,7%)	95 (66,4%)	0.468
EAP	29 (4,9%)	6 (4,2%)	0.724
Ictus previo	14 (3,4%)	7 (4,9%)	0.438
EAC previa	43 (10,6%)	29 (20,3%)	<b>0.003</b>
IM previo	25 (6,2%)	21 (14,7%)	<b>0.002</b>
ICP previa	35 (8,6%)	28 (19,6%)	<b>&lt;0.001</b>
CABG previo	3 (0,7%)	3 (2,1%)	0.185
Insuficiencia Cardíaca	3 (0,7%)	0 (0%)	NS
Sangrado previo	0 (0%)	0 (0%)	NS
Diálisis	0 (0%)	1 (0,7%)	NS
EPOC	15 (3,7%)	7 (4,9%)	0.529
Cirugía mayor previa	120 (29,6%)	47 (32,9%)	0.459
Uso previo de estatinas	120 (29,6%)	63 (44,1%)	<b>0.002</b>
<b>Tipo de SCA:</b>			0.077
Angina inestable	19 (4,7%)	13 (9,1%)	
IAMCEST	199 (49%)	59 (41,3%)	
IAMSEST	188 (46,3%)	71 (49,7%)	

<b>Clase Killip-Kimball</b>			NS
I	379 (93,3%)	131 (91,6%)	
II	18 (4,4%)	1 (0,7%)	
III	2 (0,5%)	1 (0,7%)	
IV	7 (1,7%)	10 (7%)	
IC al ingreso (%)	10 (2,5%)	7 (4,9%)	0.163
Parada cardiorrespiratoria (%)	14 (3,4%)	7 (4,9%)	0.438
Hemoglobina	14,92 ± 1,36	14,78 ± 1,51	0.306
Creatinina	0,90 ± 0,20	0,91 ± 0,29	0.828
TFG (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	103,62 ± 32,40	101,01 ± 30,33	0.400
FEVI al alta (%)	54,53 ± 7,11	54,62 ± 8,23	0.898

IMC, Índice de masa corporal, EAP, enfermedad arterial periférica. EAC, enfermedad arterial coronaria. IM, infarto de miocardio. ICP, intervención coronaria percutánea. CABG, cirugía de derivación aortocoronaria. EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica. SCA, síndrome coronario agudo. IAMCEST, infarto de miocardio con elevación del ST. IAMSEST, infarto de miocardio sin elevación de ST. IC, insuficiencia cardiaca. TFG, tasa de filtración glomerular. FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

En cuanto a la angiografía coronaria en este grupo, la estenosis de la arteria descendente anterior proximal estuvo presente mayormente en el grupo que recibió DAPT prolongada.

No hubo diferencias entre los inhibidores de P2Y12 prescritos al alta (Tabla 22).

**Tabla 22.** Características del procedimiento de ICP e inhibidor de P2Y12 de los pacientes con PRECISE-DAPT <25 dividido entre subgrupos de duración de DAPT.

	Escala PRECISE-DAPT <25 n=549 (73.2%)		
	≤12 meses (n=406, 74%)	>12 meses (n=143, 26%)	P
<b>Procedimiento:</b>			
Estenosis en TCI [n (%)]	24 (5,9%)	9 (6,3%)	0.869
Estenosis en DA proximal [n (%)]	100 (24,6%)	50 (35%)	<b>0.017</b>
Enfermedad multivaso [n (%)]	231 (56,9%)	89 (62,2%)	0.265
Numero de stents	1,44 ± 0,86	1,50 ± 0,82	0.266
Longitud media de los stents (mm)	30,50 ± 19,93	31,64 ± 19,00	0.433
<b>Inhibidor de P2Y12</b>			0.437
Clopidogrel	49 (11,8%)	19 (13,3%)	
Prasugrel	53 (13,1%)	13 (9,1%)	
Ticagrelor	305 (75,1%)	111 (77,6%)	
Duración media de DAPT (días)	372,6 ± 14,3	737,6 ± 431,9	-

TCI, tronco coronario izquierdo. DA, arteria descendente anterior. DAPT, doble antiagregación plaquetaria.

En el seguimiento, se observaron mayores tasas de revascularización en los pacientes con mayor duración de la doble terapia antiagregante (Tabla 23), sin diferencias en otros eventos clínicos.

**Tabla 23.** Eventos clínicos en pacientes con PRECISE-DAPT <25 comparado entre subgrupos de duración de DAPT.

	Escala PRECISE-DAPT <25 n=549 (73.2%)		
	≤12 meses (n=406, 74%)	>12 meses (n=143, 26%)	P
MACE	33 (8,1%)	14 (9,8%)	0.541
Muerte por todas las causas	21 (5,2%)	3 (2,1%)	0.122
Mortalidad cardiaca	5 (1,2%)	1 (0,7%)	1.000
Infarto de Miocardio	12 (3%)	6 (4,2%)	0.584
Trombosis del stent	3 (0,7%)	2 (1,4%)	0.609
Reingreso por angina	13 (3,2%)	8 (5,6%)	0.200
Nueva revascularización	16 (3,9%)	12 (8,4%)	<b>0.037</b>
Revascularización del vaso diana	9 (2,2%)	6 (4,2%)	0.235
Ictus	3 (0,7%)	3 (2,1%)	0.185
Reingreso por sangrado	2 (0,5%)	2 (1,4%)	NS
Sangrado BARC ≥ 2	27 (6,7%)	5 (3,5%)	0.166

MACE, eventos cardiovasculares mayores. BARC, Bleeding Academic Research Consortium.

El modelo de riesgos proporcionales para eventos clínicos, en los pacientes con PRECISE-DAPT <25 no mostró diferencias significativas entre grupos (Tabla 24).

**Tabla 24.** Modelo de riesgos proporcionales de Cox para eventos clínicos en pacientes con PRECISE-DAPT <25 dividido entre subgrupos de duración de DAPT.

	Escala PRECISE-DAPT <25		
	HR	IC 95% (HR)	P
MACE	1.21	(0.65; 2.27)	0.544
Muerte por todas las causas	0.39	(0.12; 1.32)	0.132
Mortalidad cardiaca	0.55	(0.06; 4.67)	0.580
Infarto de Miocardio	1.41	(0.53; 3.75)	0.493
Trombosis del stent	1.91	(0.32; 11.43)	0.478
Reingreso por angina	1.77	(0.73; 4.27)	0.205
Nueva revascularización	1.94	(0.89; 4.18)*	0.092
Revascularización del vaso diana	1.87	(0.66; 5.24)	0.237
Ictus	2.82	(0.57; 13.97)	0.204
Reingreso por sangrado	2.81	(0.39; 19.92)	0.302
Sangrado BARC $\geq 2$	0.51	(0.19; 1.33)	0.170

\*El índice de riesgo (HR, hazard ratio) se ha ajustado por variables clínicamente relevantes. MACE, eventos cardiovasculares mayores. BARC, Bleeding Academic Research Consortium.

En el grupo de pacientes con PRECISE-DAPT  $\geq 25$ , las características basales mostradas en la tabla 25 no difirieron de forma significativa, a excepción de la hemoglobina al ingreso que fue mayor en el grupo de duración estándar de DAPT.

**Tabla 25.** Características clínicas y demográficas de los pacientes con PRECISE-DAPT  $\geq 25$  dividido entre subgrupos de duración de DAPT.

	Escala PRECISE-DAPT $\geq 25$ n=201 (26.8%)		
	$\leq 12$ meses (n=136, 67.7%)	>12 meses (n=65, 32.3%)	P
Edad (años)	77,5 $\pm$ 8,2	79,1 $\pm$ 7,7	0.187
Hombre (%)	88 (64,7%)	40 (61,5%)	0.662
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,22 $\pm$ 3,64	26,76 $\pm$ 3,89	0.339
Hipertensión	103 (75,7%)	51 (78,5%)	0.669
Diabetes Mellitus	48 (35,3%)	26 (40%)	0.518
Dislipidemia	69 (50,7%)	42 (64,6%)	0.064
Tabaquismo	59 (43,4%)	24 (36,9%)	0.384
EAP	14 (10,3%)	3 (4,6%)	0.176

Ictus previo	11 (8,1%)	9 (13,8%)	0.202
EAC previa	32 (23,5%)	13 (20%)	0.574
IM previo	23 (16,9%)	10 (15,4%)	0.785
ICP previa	29 (21,3%)	10 (15,4%)	0.319
CABG previo	2 (1,5%)	3 (4,6%)	NS
Insuficiencia Cardíaca	5 (3,7%)	3 (4,6%)	0.715
Sangrado previo	8 (5,9%)	2 (3,1%)	0.505
Diálisis	2 (1,5%)	3 (4,6%)	NS
EPOC	13 (9,6%)	3 (4,6%)	0.226
Cirugía mayor previa	66 (48,5%)	36 (55,4%)	0.363
Uso previo de estatinas	59 (43,4%)	31 (47,7%)	0.565
<b>Tipo de SCA:</b>			0.774
Angina inestable	7 (5,1%)	5 (7,7%)	
IAMCEST	53 (39%)	25 (38,5%)	
IAMSEST	76 (55,9%)	35 (53,8%)	
<b>Clase Killip-Kimball</b>			NS
I	110 (80,9%)	50 (76,9%)	
II	13 (9,6%)	10 (15,4%)	
III	9 (6,6%)	2 (3,1%)	
IV	4 (2,9%)	3 (4,6%)	
IC al ingreso (%)	15 (11%)	3 (4,6%)	0.136
Parada cardiorrespiratoria (%)	2 (1,5%)	3 (4,6%)	NS
Hemoglobina	13,44 ± 2,03	12,78 ± 2,06	<b>0.035</b>
Creatinina	1,24 ± 0,79	1,41 ± 1,06	0.556
TFG (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	53,45 ± 17,92	51,39 ± 21,51	0.477
FEVI al alta (%)	53,76 ± 9,65	53,26 ± 8,55	0.482

IMC, Índice de masa corporal, EAP, enfermedad arterial periférica. EAC, enfermedad arterial coronaria. IM, infarto de miocardio. ICP, intervención coronaria percutánea. CABG, cirugía de derivación aortocoronaria. EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica. SCA, síndrome coronario agudo. IAMCEST, infarto de miocardio con elevación del ST. IAMSEST, infarto de miocardio sin elevación de ST. IC, insuficiencia cardíaca. TFG, tasa de filtración glomerular. FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Sin embargo, los hallazgos de la angiografía coronaria indicaron un mayor porcentaje de pacientes con estenosis de tronco coronario izquierdo (Tabla 26), sin diferencias en otros hallazgos ni en la selección del inhibidor de P2Y12.

**Tabla 26.** Características del procedimiento de ICP e inhibidor de P2Y12 de los pacientes con PRECISE-DAPT  $\geq 25$  dividido entre subgrupos de duración de DAPT.

	Escala PRECISE-DAPT $\geq 25$ n=201 (26.8%)		
	$\leq 12$ meses (n=136, 67.7%)	$> 12$ meses (n=65, 32.3%)	P
<b>Procedimiento:</b>			
Estenosis en TCI [n (%)]	13 (9,6%)	16 (24,6%)	<b>0.004</b>
Estenosis en DA proximal [n (%)]	46 (33,8%)	19 (29,2%)	0.515
Enfermedad multivaso [n (%)]	91 (66,9%)	52 (80%)	0.055
Numero de stents	1,52 $\pm$ 0,83	1,46 $\pm$ 0,79	0.700
Longitud media de los stents (mm)	30,08 $\pm$ 20,33	26,94 $\pm$ 19,93	0.119
<b>Inhibidor de P2Y12</b>			0.458
Clopidogrel	56 (41,2%)	29 (44,6%)	
Prasugrel	7 (5,1%)	1 (1,5%)	
Ticagrelor	73 (53,7%)	35 (53,8%)	
Duración media de DAPT (días)	364,3 $\pm$ 50,2	827,4 $\pm$ 477,8	-

TCI, tronco coronario izquierdo. DA, arteria descendente anterior. DAPT, doble antiagregación plaquetaria.

En el grupo de alto riesgo de sangrado (PRECISE-DAPT  $\geq 25$ ) no se observaron diferencias en los eventos clínicos entre subgrupos (Tabla 27).

**Tabla 27.** *Eventos clínicos en pacientes con PRECISE-DAPT  $\geq 25$  dividido entre subgrupos de duración de DAPT.*

	Escala PRECISE-DAPT $\geq 25$ n=201 (26.8%)		
	$\leq 12$ meses (n=136, 67.7%)	>12 meses (n=65, 32.3%)	P
MACE	30 (22,1%)	22 (33,8%)	0.074
Muerte por todas las causas	22 (16,2%)	16 (24,6%)	0.153
Mortalidad cardiaca	7 (5,1%)	4 (6,2%)	0.749
Infarto de Miocardio	7 (5,1%)	6 (9,2%)	0.358
Trombosis del stent	0 (0%)	1 (1,5%)	NS
Reingreso por angina	3 (2,2%)	4 (6,2%)	0.216
Nueva revascularización	4 (2,9%)	6 (9,2%)	0.080
Revascularización del vaso diana	2 (1,5%)	3 (4,6%)	0.331
Ictus	6 (4,4%)	5 (7,7%)	0.339
Reingreso por sangrado	5 (3,7%)	0 (0%)	0.177
Sangrado BARC $\geq 2$	13 (9,6%)	8 (12,3%)	0.551

\*La recomendación teórica inicial sería DAPT corta.

MACE, eventos cardiovasculares mayores. BARC, Bleeding Academic Research Consortium.

No hubo diferencias entre grupos de pacientes con PRECISE-DAPT  $\geq 25$  en el modelo de riesgos proporcionales (Tabla 28).

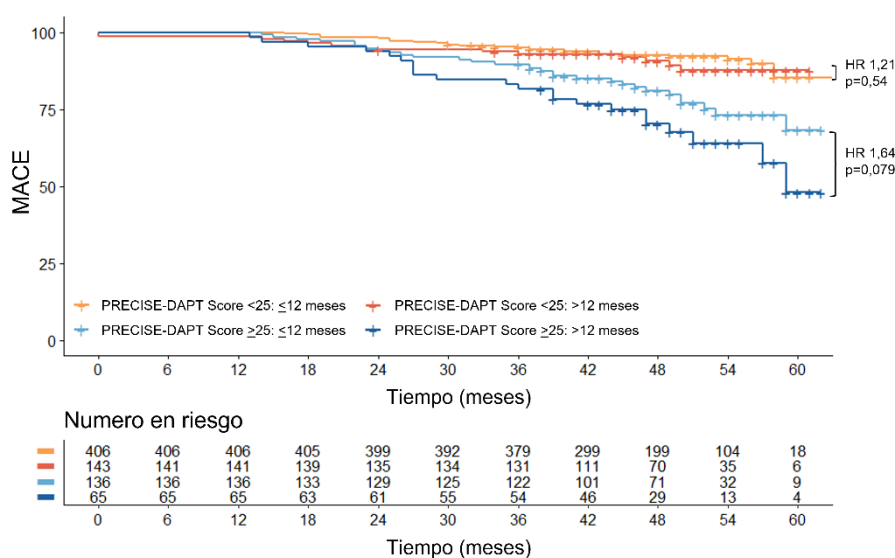
**Tabla 28.** Modelo de riesgos proporcionales de Cox para eventos clínicos en pacientes con PRECISE-DAPT  $\geq 25$  dividido entre subgrupos de duración de DAPT.

	Escala PRECISE-DAPT $\geq 25$		
	HR	IC 95% (HR)	P
MACE	1.64	(0.94; 2.84)	0.079
Muerte por todas las causas	1.61	(0.84; 3.06)	0.148
Mortalidad cardiaca	1.23	(0.36; 4.21)	0.738
Infarto de Miocardio	1.91	(0.64; 5.68)	0.245
Trombosis del stent	†		
Reingreso por angina	2.95	(0.66; 13.17)	0.157
Nueva revascularización	3.34	(0.94; 11.83)	0.062
Revascularización del vaso diana	3.30	(0.55; 19.77)	0.191
Ictus	1.85	(0.57; 6.08)	0.308
Reingreso por sangrado	†		
Sangrado BARC $\geq 2$	1.36	(0.56; 3.28)	0.495

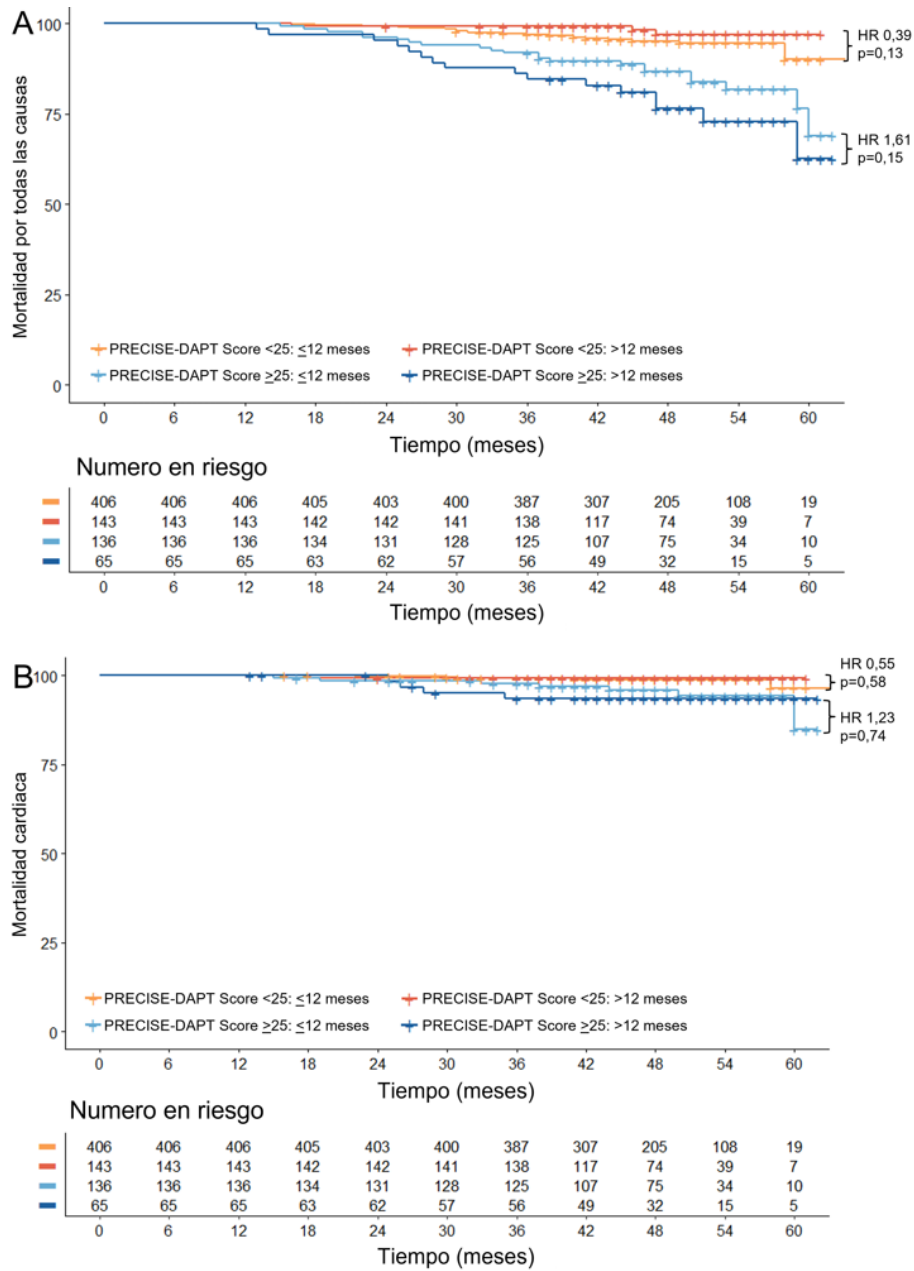
\* El índice de riesgo (HR, hazard ratio) se ha ajustado por variables clínicamente relevantes. † El modelo no converge debido al bajo número de eventos en cualquiera de los grupos. MACE, eventos cardiovasculares mayores. BARC, Bleeding Academic Research Consortium.

Las curvas de Kaplan-Meier para eventos clínicos estudiados entre los grupos de PRECISE-DAPT mayor y menor de 25 se muestran en las figuras 39-43.

**Figura 39.** Curva de Kaplan-Meier para eventos cardiovasculares mayores entre grupos de PRECISE-DAPT  $< 25$  y  $\geq 25$  y duración ( $\leq 12$  meses y  $> 12$  meses) de DAPT.

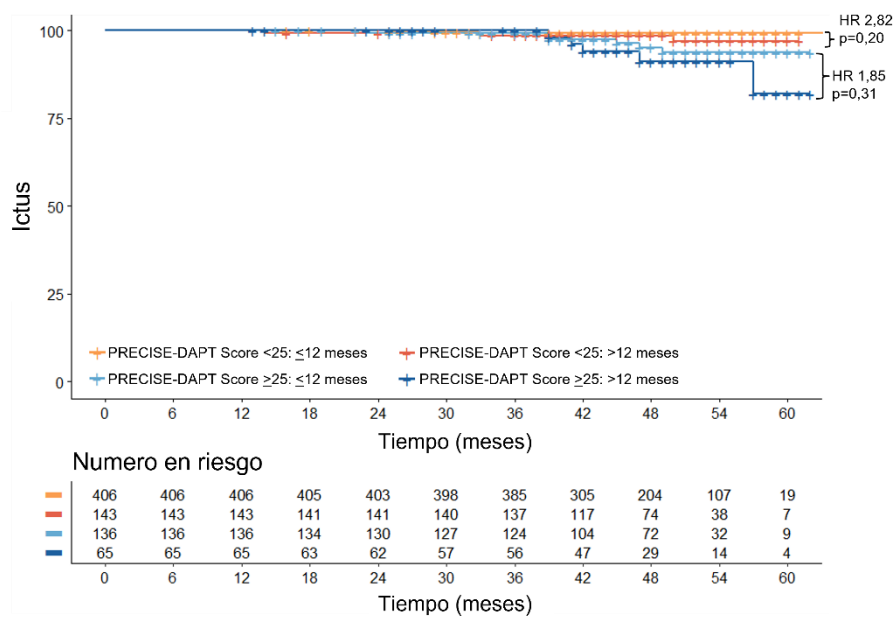


**Figura 40.** Curva de Kaplan-Meier para mortalidad entre grupos de PRECISE-DAPT <25 y ≥25 y duración (≤12 meses y >12 meses) de DAPT.

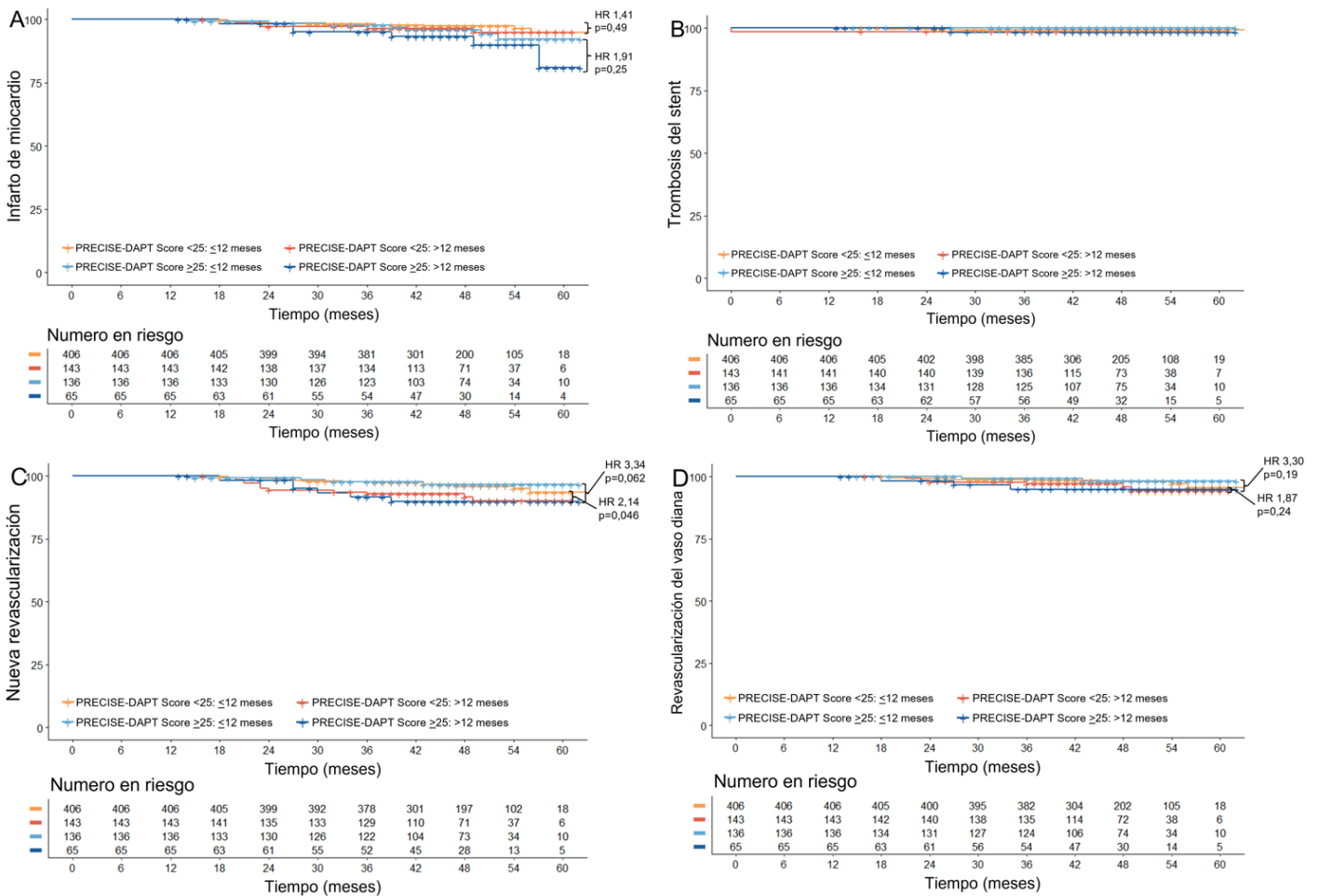


A) mortalidad por todas las causas, B) mortalidad cardiaca.

**Figura 41.** Curva de Kaplan-Meier para ictus entre grupos de PRECISE-DAPT <25 y  $\geq 25$  y duración ( $\leq 12$  meses y  $> 12$  meses) de DAPT.

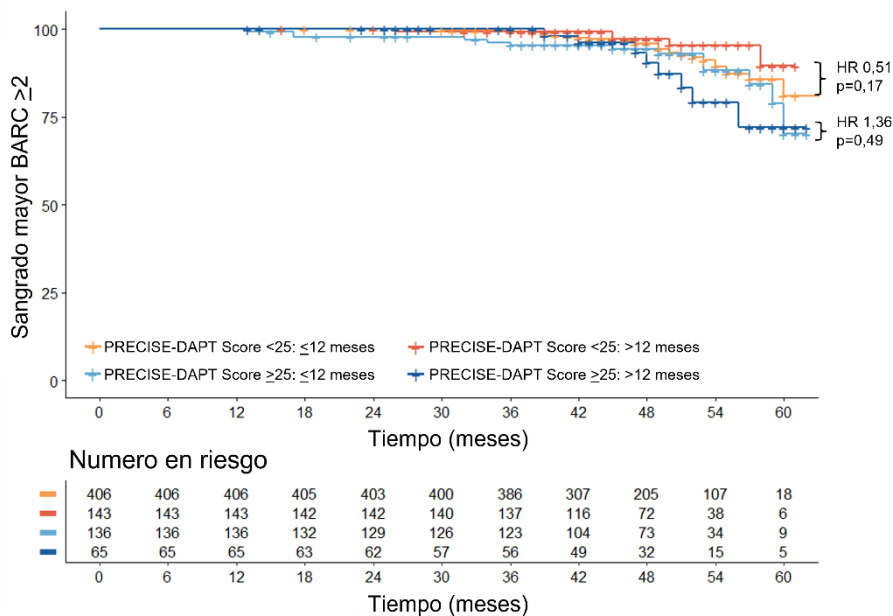


**Figura 42.** Curva de Kaplan-Meier para eventos isquémicos entre grupos de PRECISE-DAPT <25 y ≥25 y duración (≤12 meses y >12 meses) de DAPT.



A) Infarto de miocardio, B) Trombosis del stent, C) Nueva revascularización, D) TVR= revascularización del vaso diana.

**Figura 43.** Curva de Kaplan-Meier para sangrado mayor (BARC  $\geq 2$ ) entre grupos de PRECISE-DAPT  $<25$  y  $\geq 25$  y duración ( $\leq 12$  meses y  $>12$  meses) de DAPT.



#### 4.3.2 Clasificación de la población según la escala DAPT-score

Las características clínicas y demográficas del grupo con un DAPT-score  $<2$  se presentan en la tabla 29. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos, excepto en quienes recibieron DAPT  $>12$  meses que sufrieron en mayor porcentaje parada cardiorrespiratoria al ingreso.

**Tabla 29.** Características clínicas y demográficas de los pacientes con DAPT-score <2 dividido entre subgrupos de duración del tratamiento.

	DAPT-score <2 n=355 (47.3%)		
	≤12 meses (n=254, 71.5%)	>12 meses (n=101, 28.5%)	P
Edad (años)	70,7 ± 11,9	72,7 ± 11,1	0.148
Hombre (%)	189 (74,4%)	65 (64,4%)	0.058
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,06 ± 3,81	27,31 ± 4,34	0.591
Hipertensión	161 (63,4%)	65 (64,4%)	0.864
Diabetes Mellitus	48 (18,9%)	22 (21,8%)	0.538
Dislipidemia	128 (50,4%)	58 (57,4%)	0.231
Tabaquismo	93 (36,6%)	32 (31,7%)	0.380
EAP	19 (7,5%)	4 (4%)	0.224
Ictus previo	16 (6,3%)	11 (10,9%)	0.141
EAC previa	30 (11,8%)	6 (5,9%)	0.098
IM previo	19 (7,5%)	5 (5%)	0.392
ICP previa	26 (10,2%)	6 (5,9%)	0.202
CABG previo	1 (0,4%)	2 (2%)	NS
Insuficiencia Cardíaca	0 (0%)	1 (1%)	NS
Sangrado previo	5 (2%)	1 (1%)	NS
Díálisis	1 (0,4%)	1 (1%)	NS
EPOC	18 (7,1%)	6 (5,9%)	0.698
Cirugía mayor previa	98 (38,6%)	44 (43,6%)	0.387
Uso previo de estatinas	93 (36,6%)	42 (41,6%)	0.384
<b>Tipo de SCA:</b>			0.398
Angina inestable	17 (6,7%)	11 (9,1%)	
IAMCEST	101 (39,8%)	40 (39,6%)	
IAMSEST	136 (53,5%)	50 (49,5%)	
<b>Clase Killip-Kimball</b>			NS
I	229 (90,2%)	88 (87,1%)	
II	15 (5,9%)	6 (5,9%)	
III	7 (2,8%)	3 (3%)	
IV	3 (1,2%)	4 (4%)	
IC al ingreso (%)	11 (4,3%)	2 (2%)	0.364
Parada cardiorrespiratoria (%)	4 (1,6%)	7 (6,9%)	<b>0.015</b>
Hemoglobina	14,16 ± 1,79	13,89 ± 2,10	0.215
Creatinina	0,99 ± 0,47	1,04 ± 0,48	0.321
TFG (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	77,87 ± 30,75	72,91 ± 30,17	0.168
FEVI al alta (%)	54,60 ± 8,53	54,47 ± 7,52	0.891

IMC, Índice de masa corporal, EAP, enfermedad arterial periférica. EAC, enfermedad arterial coronaria. IM, infarto de miocardio. ICP, intervención coronaria percutánea. CABG, cirugía de derivación aortocoronaria. EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva

crónica. SCA, síndrome coronario agudo. IAMCEST, infarto de miocardio con elevación del ST. IAMSEST, infarto de miocardio sin elevación de ST. IC, insuficiencia cardiaca. TFG, tasa de filtración glomerular. FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

En la angiografía coronaria se observó una tendencia a mayor incidencia de estenosis de tronco coronario izquierdo (Tabla 30). No hubo diferencias en otros hallazgos ni en la selección del inhibidor de P2Y12.

**Tabla 30.** Características del procedimiento de ICP e inhibidor de P2Y12 de los pacientes con DAPT-score <2 dividido entre subgrupos de duración del tratamiento.

	DAPT-score <2 n=355 (47.3%)		
	≤12 meses (n=254, 71.5%)	>12 meses (n=101, 28.5%)	P
<b>Procedimiento:</b>			
Estenosis en TCI [n (%)]	23 (9,1%)	16 (15,8%)	0.065
Estenosis en DA proximal [n (%)]	78 (30,7%)	37 (36,6%)	0.282
Enfermedad multivaso [n (%)]	147 (57,9%)	64 (63,4%)	0.342
Numero de stents	1,56 ± 0,96	1,51 ± 0,81	0.895
Longitud media de los stents (mm)	31,76 ± 20,53	29,64 ± 17,53	0.442
<b>Inhibidor de P2Y12</b>			0.679
Clopidogrel	71 (28%)	28 (27,7%)	
Prasugrel	16 (6,3%)	4 (4,0%)	
Ticagrelor	167 (65,7%)	69 (68,3%)	
Duración media de DAPT (días)	370,2 ± 30,9	683,2 ± 374,6	-

TCI, tronco coronario izquierdo. DA, arteria descendente anterior. DAPT, doble antiagregación plaquetaria.

Durante el seguimiento, los pacientes con doble antiagregación prolongada presentaron una mayor incidencia, no ajustada, de eventos cardiovasculares mayores (MACE), reingreso por angina, nueva revascularización y revascularización de vaso diana (TVR) como se muestra en la tabla 31. Paradójicamente, a pesar de ser pacientes con alto riesgo de sangrado (DAPT-score <2) y terapia prolongada, no presentaron diferencias en cuanto a eventos de sangrado.

**Tabla 31.** *Eventos clínicos en pacientes con DAPT-score <2 comparado entre subgrupos de duración del tratamiento.*

	<b>DAPT-score &lt;2 n=355 (47.3%)</b>		
	<b>≤12 meses (n=254, 71.5%)</b>	<b>&gt;12 meses (n=101, 28.5%)</b>	<b>P</b>
MACE	29 (11,4%)	22 (21,8%)	<b>0.012</b>
Muerte por todas las causas	21 (8,3%)	14 (13,9%)	0.111
Mortalidad cardíaca	4 (1,6%)	3 (3,0%)	0.411
Infarto de Miocardio	5 (2%)	6 (5,9%)	0.083
Trombosis del stent	1 (0,4%)	2 (2%)	NS
Reingreso por angina	5 (2%)	8 (7,9%)	<b>0.012</b>
Nueva revascularización	5 (2%)	12 (11,9%)	<b>&lt;0.001</b>
Revascularización del vaso diana	1 (0,4%)	6 (5,9%)	<b>0.003</b>
Ictus	5 (2%)	4 (4%)	0.281
Reingreso por sangrado	4 (1,6%)	2 (2%)	1.000
Sangrado BARC ≥ 2	16 (6,3%)	9 (8,9%)	0.386

MACE, eventos cardiovasculares mayores. BARC, Bleeding Academic Research Consortium.

Realizando un ajuste por las variables clínicas relevantes en el modelo de riesgos proporcionales de Cox, que se muestra en la tabla 32, se observó igualmente diferencias significativas en el riesgo de eventos clínicos previamente mencionados.

**Tabla 32.** Modelo de riesgos proporcionales de Cox para eventos clínicos en pacientes con DAPT-score <2 comparado entre subgrupos de duración del tratamiento.

	DAPT-score <2		
	HR	IC 95% (HR)	P
MACE	1.78	(1.02; 3.11)*	<b>0.043</b>
Muerte por todas las causas	1.70	(0.86; 3.34)	0.124
Mortalidad cardiaca	1.91	(0.43; 8.54)	0.397
Infarto de Miocardio	3.06	(0.93; 10.04)	0.065
Trombosis del stent	5.11	(0.46; 56.36)	0.183
Reingreso por angina	4.18	(1.37; 12.79)	<b>0.012</b>
Nueva revascularización	12.95	(2.76; 60.86)*	<b>0.001</b>
Revascularización del vaso diana	17.80	(2.12; 149.57)*	<b>0.008</b>
Ictus	2.02	(0.54; 7.53)	0.294
Reingreso por sangrado	1.29	(0.24; 7.04)	0.769
Sangrado BARC $\geq 2$	1.40	(0.62; 3.17)	0.419

\*El índice de riesgo (HR, hazard ratio) se ha ajustado por variables clínicamente relevantes. MACE, eventos cardiovasculares mayores. BARC, Bleeding Academic Research Consortium.

Se muestran las características basales y demográficas de los pacientes con DAPT-score  $\geq 2$  (mayor riesgo isquémico) en la tabla 33. En los pacientes con doble antiagregación por más de 12 meses se observó mayor prevalencia de enfermedad arterial coronaria previa, infarto previo, intervención coronaria percutánea previa y tratamiento previo con estatinas. La hemoglobina al ingreso fue mayor en pacientes con tratamiento  $\leq 12$  meses.

**Tabla 33.** Características clínicas y demográficas de los pacientes con DAPT-score  $\geq 2$  dividido entre subgrupos de duración del tratamiento.

	DAPT-score $\geq 2$ n=395 (52.7%)		
	$\leq 12$ meses (n=288, 72.9%)	$>12$ meses (n=107, 27.1%)	P
Edad (años)	57,1 $\pm$ 9,7	58,3 $\pm$ 11,1	0.313
Hombre (%)	255 (88,5%)	90 (84,1%)	0.239
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,95 $\pm$ 4,59	27,59 $\pm$ 4,16	0.487
Hipertensión	135 (46,9%)	58 (54,2%)	0.195
Diabetes Mellitus	84 (29,2%)	35 (32,7%)	0.495
Dislipidemia	136 (47,2%)	55 (51,4%)	0.460
Tabaquismo	249 (86,5%)	87 (81,3%)	0.202
EAP	15 (5,2%)	5 (4,7%)	0.829
Ictus previo	9 (3,1%)	5 (4,7%)	0.460
EAC previa	45 (15,6%)	36 (33,6%)	<b>&lt;0.001</b>
IM previo	29 (10,1%)	26 (24,3%)	<b>&lt;0.001</b>
ICP previa	38 (13,2%)	32 (29,9%)	<b>&lt;0.001</b>
CABG previo	4 (1,4%)	4 (3,7%)	0.220
Insuficiencia Cardíaca	8 (2,8%)	2 (1,9%)	1.000
Sangrado previo	3 (1,0%)	1 (0,9%)	NS
Diálisis	1 (0,3%)	3 (2,8%)	NS
EPOC	10 (3,5%)	4 (3,7%)	1.000
Cirugía mayor previa	88 (30,6%)	39 (36,4%)	0.265
Uso previo de estatinas	86 (29,9%)	52 (48,6%)	<b>0.001</b>
<b>Tipo de SCA:</b>			0.070
Angina inestable	9 (3,1%)	7 (6,5%)	
IAMCEST	151 (52,4%)	44 (41,1%)	
IAMSEST	128 (44,4%)	56 (52,3%)	
<b>Clase Killip-Kimball</b>			NS
I	260 (90,3%)	93 (86,9%)	
II	16 (5,6%)	5 (4,7%)	
III	4 (1,4%)	0 (0%)	
IV	8 (2,8%)	9 (8,4%)	
IC al ingreso (%)	14 (4,9%)	8 (7,5%)	0.314
Parada cardiorrespiratoria (%)	12 (4,2%)	3 (2,8%)	0.768
Hemoglobina	14,89 $\pm$ 1,50	14,41 $\pm$ 1,73	<b>0.007</b>
Creatinina	0,98 $\pm$ 0,44	1,09 $\pm$ 0,82	0.876
TFG (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	102,64 $\pm$ 37,47	97,39 $\pm$ 37,37	0.477
FEVI al alta (%)	54,11 $\pm$ 7,15	53,94 $\pm$ 9,07	0.615

IMC, Índice de masa corporal, EAP, enfermedad arterial periférica. EAC, enfermedad arterial coronaria. IM, infarto de miocardio. ICP, intervención coronaria percutánea. CABG, cirugía de derivación aortocoronaria. EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva

crónica. SCA, síndrome coronario agudo. IAMCEST, infarto de miocardio con elevación del ST. IAMSEST, infarto de miocardio sin elevación de ST. IC, insuficiencia cardiaca. TFG, tasa de filtración glomerular. FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Durante la angiografía coronaria hubo mayor incidencia de enfermedad multivaso en el grupo de tratamiento prolongado, sin diferencias en otras características del procedimiento ni en el inhibidor de P2Y12 indicado (Tabla 34).

**Tabla 34.** Características del procedimiento de ICP e inhibidor de P2Y12 de los pacientes con DAPT-score  $\geq 2$  dividido entre subgrupos de duración del tratamiento.

	DAPT-score $\geq 2$ n=395 (52.7%)		
	$\leq 12$ meses (n=288, 72.9%)	>12 meses (n=107, 27.1%)	P
<b>Procedimiento:</b>			
Estenosis en TCI [n (%)]	14 (4,9%)	9 (8,4%)	0.181
Estenosis en DA proximal [n (%)]	68 (23,6%)	32 (29,9%)	0.201
Enfermedad multivaso [n (%)]	175 (60,8%)	77 (72,0%)	<b>0.040</b>
Numero de stents	1,37 $\pm$ 0,74	1,46 $\pm$ 0,82	0.357
Longitud media de los stents (mm)	29,19 $\pm$ 19,49	30,67 $\pm$ 21,03	0.789
<b>Inhibidor de P2Y12</b>			0.079
Clopidogrel	33 (11,5%)	20 (18,7%)	
Prasugrel	44 (15,3%)	10 (9,3%)	
Ticagrelor	211 (73,3%)	77 (72%)	
Duración media de DAPT (días)	370,2 $\pm$ 25,6	843,4 $\pm$ 496,1	-

TCI, tronco coronario izquierdo. DA, arteria descendente anterior. DAPT, doble antiagregación plaquetaria.

Este grupo de pacientes de alto riesgo isquémico (DAPT-score  $\geq 2$ ) no presentó diferencias significativas en cuanto a eventos isquémicos y/o de sangrado durante el seguimiento (Tabla 35).

**Tabla 35.** *Eventos clínicos en pacientes con DAPT-score  $\geq 2$  comparado entre subgrupos de duración del tratamiento.*

	<b>DAPT-score <math>\geq 2</math> n=395 (52.7%)</b>		
	<b><math>\leq 12</math> meses (n=288, 72.9%)</b>	<b>&gt;12 meses (n=107, 27.1%)</b>	<b>P</b>
MACE	34 (11,8%)	14 (13,1%)	0.730
Muerte por todas las causas	22 (7,6%)	5 (4,7%)	0.299
Mortalidad cardiaca	8 (2,8%)	2 (1,9%)	1.000
Infarto de Miocardio	14 (4,9%)	6 (5,6%)	0.764
Trombosis del stent	2 (0,7%)	1 (0,9%)	NS
Reingreso por angina	11 (3,8%)	4 (3,7%)	1.000
Nueva revascularización	15 (5,2%)	6 (5,6%)	0.875
Revascularización del vaso diana	10 (3,5%)	3 (2,8%)	1.000
Ictus	4 (1,4%)	4 (3,7%)	0.220
Reingreso por sangrado	3 (1,0%)	0 (0%)	NS
Sangrado BARC $\geq 2$	24 (8,3%)	4 (3,7%)	0.114

MACE, eventos cardiovasculares mayores. BARC, Bleeding Academic Research Consortium.

El modelo de riesgos proporcionales de Cox no detectó diferencias en eventos clínicos (Tabla 36).

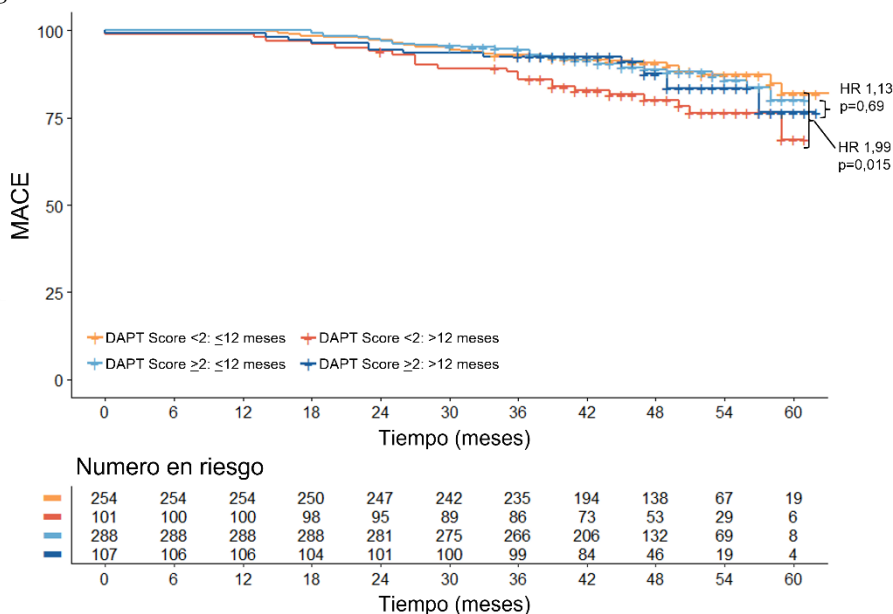
**Tabla 36.** Modelo de riesgos proporcionales de Cox para eventos clínicos en pacientes con DAPT-score  $\geq 2$  comparado entre subgrupos de duración del tratamiento.

	DAPT-score $\geq 2$		
	HR	IC 95% (HR)	P
MACE	1.13	(0.61; 2.11)	0.697
Muerte por todas las causas	0.60	(0.23; 1.59)	0.306
Mortalidad cardiaca	0.64	(0.14; 3.01)	0.571
Infarto de Miocardio	1.18	(0.45; 3.07)	0.737
Trombosis del stent	1.34	(0.12; 14.97)	0.803
Reingreso por angina	0.98	(0.31; 3.07)	0.972
Nueva revascularización	1.09	(0.42; 2.80)	0.861
Revascularización del vaso diana	0.82	(0.23; 2.97)	0.758
Ictus	2.73	(0.68; 10.93)	0.155
Reingreso por sangrado	†		
Sangrado BARC $\geq 2$	0.47	(0.16; 1.35)	0.160

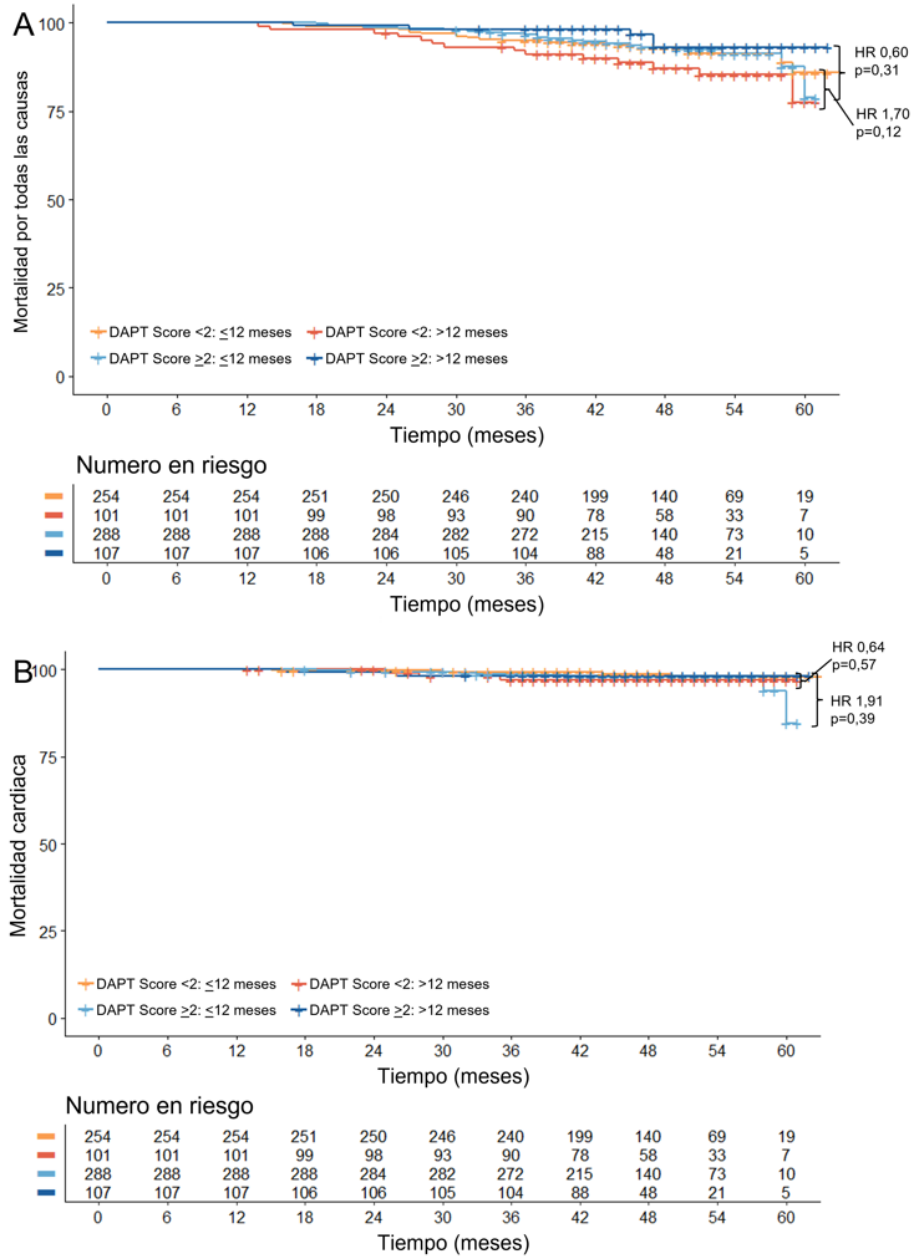
\* El índice de riesgo (HR, hazard ratio) se ha ajustado por variables clínicamente relevantes. † El modelo no converge debido al bajo número de eventos en cualquiera de los grupos. MACE, eventos cardiovasculares mayores. BARC, Bleeding Academic Research Consortium.

Las figuras 44-48 muestran las curvas de Kaplan-Meier para eventos clínicos estudiados entre los grupos de DAPT-score ( $<2$  y  $\geq 2$ ).

**Figura 44.** Curva de Kaplan-Meier para eventos cardiovasculares mayores entre grupos de DAPT-score  $<2$  y  $\geq 2$  y duración ( $\leq 12$  meses y  $>12$  meses) de tratamiento antiagregante.

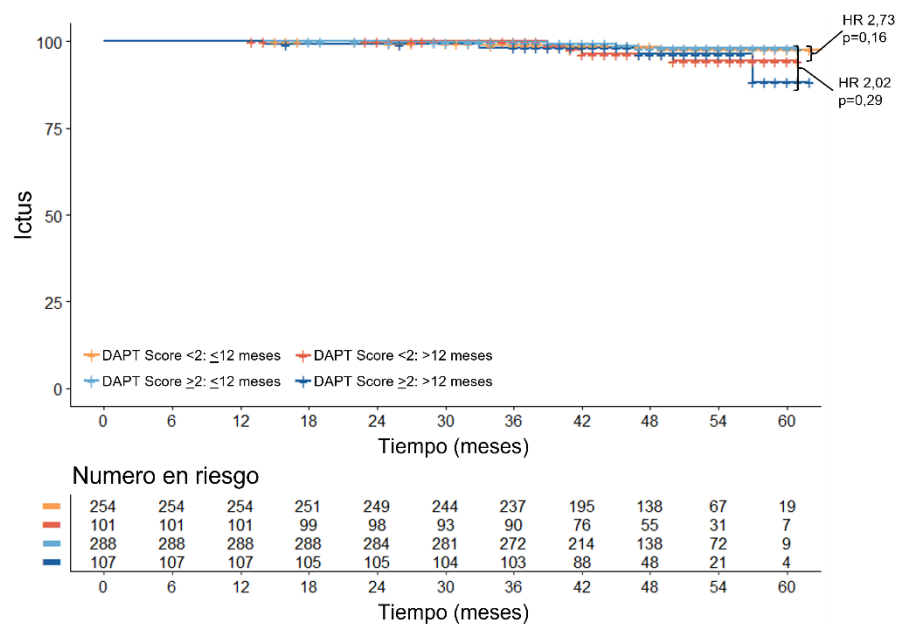


**Figura 45.** Curva de Kaplan-Meier para mortalidad entre grupos de DAPT-score <2 y ≥2 y duración (≤12 meses y >12 meses) de tratamiento antiagregante.

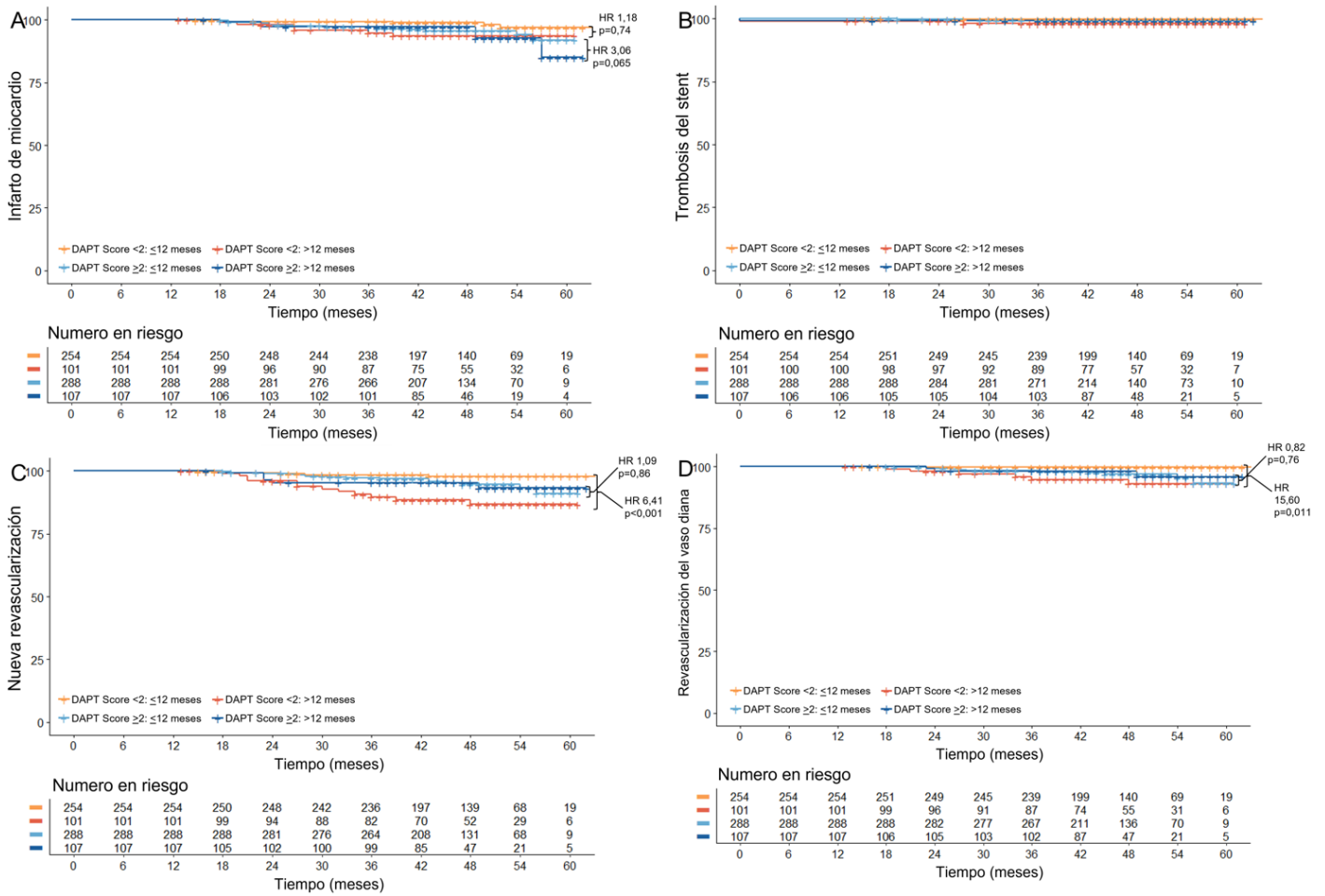


A) mortalidad por todas las causas, B) mortalidad cardiaca.

**Figura 46.** Curva de Kaplan-Meier para ictus entre grupos de DAPT-score  $<2$  y  $\geq 2$  y duración ( $\leq 12$  meses y  $>12$  meses) de tratamiento antiagregante.

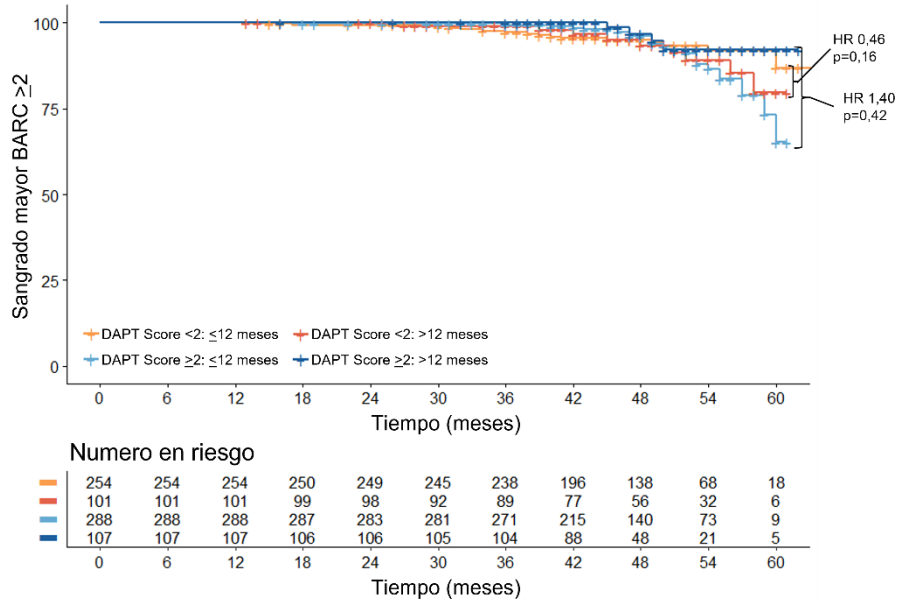


**Figura 47.** Curva de Kaplan-Meier para eventos isquémicos entre grupos de DAPT-score <2 y ≥2 y duración (≤12 meses y >12 meses) de tratamiento antiagregante.



A) Infarto de miocardio, B) Trombosis del stent, C) Nueva revascularización, D) TVR= revascularización del vaso diana.

**Figura 48.** Curva de Kaplan-Meier para sangrado mayor (BARC  $\geq 2$ ) entre grupos de DAPT-score  $<2$  y  $\geq 2$  y duración ( $\leq 12$  meses y  $>12$  meses) de tratamiento antiagregante.



## **5. DISCUSIÓN**

En este estudio de pacientes tratados con ICP e implante de stent en el contexto de un SCA, que no presentaron eventos isquémicos ni de sangrado durante el primer año desde el ingreso, se analizó la duración de la doble antiagregación plaquetaria más allá de la duración estándar de un año, con un seguimiento medio de 48 meses.

### **5.1 Grupos de duración de DAPT >12 meses y ≤12 meses**

Los principales hallazgos en la población general, dividida por la duración mayor de 12 meses (DAPT prolongada) o menor de 12 meses (DAPT corta) de tratamiento, fueron un aumento de los eventos cardiovasculares mayores (MACE) y nueva revascularización en aquellos que recibieron tratamiento prolongado (más de 12 meses), sin diferencias en eventos de mortalidad, otros eventos isquémicos o eventos de sangrado.

Estos hallazgos podrían justificarse por el hecho que, en el grupo con mayor duración de DAPT, había mayor prevalencia de enfermedad coronaria compleja, con mayor presencia de ICP o CABG previo; además, en este grupo se encontró un mayor número de pacientes con estenosis de tronco coronario izquierdo o enfermedad multivaso, lo cual significa que existe un mayor riesgo residual para eventos isquémicos.

Estos resultados contrastan con los múltiples estudios aleatorizados que han comparado estrategias de corta y larga duración de DAPT. De ellos, algunos han descrito una disminución de eventos isquémicos a expensas de mayores tasas de sangrado[187,203,204] (Tabla 37). Por el contrario, otros no encontraron diferencias en eventos isquémicos, pero constataron un incremento en el riesgo de sangrado[205–207] (Tabla 38). En cambio, otros no encontraron diferencias entre eventos isquémicos y hemorrágicos[208–210] (Tabla 39). Sin embargo, hay que mencionar que muchos de

estos estudios han incluido pacientes tanto con síndrome coronario agudo como síndrome coronario crónico e ICP electiva.

**Tabla 37.** Estudios aleatorizados que reportan reducción de eventos isquémicos con aumento del riesgo de sangrado.

Nombre	DAPT[187]	THEMIS-PCI fase 3[203]	PEGASUS-TIMI-54 subestudio[204]
Año	2014	2019	2021
Muestra (n)	9961	11154	16891
Población	SCA-SCC	SCC (diabéticos)	SCC (con stent previo)
Estrategia	DAPT continuada (clopidogrel o prasugrel) por 30 meses vs placebo.	Ticagrelor + AAS vs placebo + AAS.	Ticagrelor 60mg o 90mg vs placebo de 1 a 3 años.
Seguimiento	33 meses	40 meses	32 meses
Punto final primario	<u>Eficacia:</u> Trombosis del stent y MACE (muerte, IM o ictus) <u>Seguridad:</u> sangrado moderado o severo (criterio GUSTO)	<u>Eficacia:</u> Compuesto de muerte CV, IM o ictus. <u>Seguridad:</u> sangrado mayor TIMI	<u>Eficacia:</u> Compuesto de muerte CV, IM o ictus. <u>Seguridad:</u> sangrado mayor TIMI.
Resultado	<u>Trombosis del stent:</u> HR 0.29 [95% IC 0.17-0.48, p<0.001]. <u>MACE:</u> HR 0.71 [95% IC 0.59-0.85, p<0.001]. <u>Sangrado:</u> HR 1.61 [95% IC 1.21-2.16, p=0.001]	<u>Eficacia:</u> HR 0.85 [95% IC 0.74-0.97, p=0.013]. <u>Seguridad:</u> HR 2.03 [95% IC 1.48-2.76; p<0.0001]	<u>Eficacia:</u> Ticagrelor 90mg: HR 0.86 [95% IC 0.75-0.99, p=0.042]. Ticagrelor 60mg: HR 0.84 [95% IC 0.73-0.97, p=0.016]. <u>Seguridad:</u> Ticagrelor 90mg: HR 2.86 [95% IC 2.01-4.08, p<0.001]. Ticagrelor 60mg: HR 2.45 [95% IC 1.71-3.50, p<0.001].

**Tabla 38.** Estudios aleatorizados que reportan aumento del riesgo de sangrado, sin diferencias en eventos isquémicos.

Nombre	PRODIGY[205]	ARTIC-interruption[206]	PRODIGY subestudio[207]
Año	2012	2014	2015
Muestra (n)	1970	1259	2789
Población	SCA-SCC	SCC	SCA-SCC
Estrategia	6 meses vs 24 meses de DAPT (clopidogrel)	12 meses vs 18 meses de DAPT (clopidogrel o prasugrel)	6 meses vs 24 meses de DAPT (clopidogrel)
Seguimiento	24 meses	17 meses	24 meses
Punto final primario	Compuesto de muerte por cualquier causa, IM o ictus. Eventos de sangrado mayor BARC 2-5 (secundario)	Compuesto de muerte, IM, trombosis del stent, ictus o revascularización urgente.	<u>Eficacia:</u> Compuesto de muerte, IM o ictus. <u>Seguridad:</u> Eventos de sangrado mayor BARC 2-5 (secundario) [Según SCA o SCC]
Resultado	<u>Primario:</u> HR 0.98 [95% IC 0.74-1.29, p=0.91]. <u>Sangrado:</u> HR 2.17 [95% IC 1.44-3.22, p=0.00018].	<u>Primario:</u> HR 1.17 [95% IC 0.68-2.03, p=0.58]. <u>Sangrado:</u> HR 0.26 [0.07-0.91, p=0.0352]	<u>SCA Eficacia:</u> HR 0.94 [95% IC 0.691-1.268, p=0.67]. <u>SCC Eficacia:</u> HR 1.59 [95% IC 0.773-3.278, p=0.21]. <u>SCA Seguridad:</u> HR 1.75 [95% IC 1.11-2.74, p=0.015]. <u>SCC Seguridad:</u> HR 5.37 [95% IC 1.2-24.9, p=0.002].

**Tabla 39.** Estudios aleatorizados que no reportan diferencias entre eventos isquémicos y riesgo de sangrado.

<b>Nombre</b>	<b>DES-LATE[208]</b>	<b>ITALIC[209]</b>	<b>OPTIDUAL[210]</b>
<b>Año</b>	2014	2015	2016
<b>Muestra (n)</b>	5045	2301	1799
<b>Población</b>	SCA-SCC	SCA-SCC	SCA-SCC
<b>Estrategia</b>	12 meses vs 24 meses de DAPT (clopidogrel)	6 meses vs 24 meses de DAPT	12 meses vs 48 meses de DAPT
<b>Seguimiento</b>	24 meses	12 meses	33 meses
<b>Punto final primario</b>	Compuesto de muerte cardiovascular, IM e ictus. Eventos de sangrado mayor TIMI (secundario)	Compuesto de muerte, IM, TVR, ictus o sangrado mayor TIMI.	NACE: compuesto de muerte por todas las causas, IM no fatal, ictus o sangrado mayor.
<b>Resultado</b>	<u>Primario:</u> HR 0.94 [95% IC 0.66-1.35, p=0.75]. <u>Sangrado:</u> HR 0.71 [95% IC 0.42-1.20, p=0.20].	HR 1.072 [95% IC 0.517-2.221, p=0.85].	HR 0.75 [95% IC 0.50-1.28, p=0.17].

Existen trabajos en el escenario específico de síndrome coronario agudo con resultados variados.

El estudio DAPT[211] evaluó en pacientes con implante de stent, con y sin infarto agudo de miocardio, los beneficios y riesgos de la prolongación de la doble terapia antiplaquetaria por 30 meses versus el tratamiento estándar de 12 meses. Los investigadores aleatorizaron 11648 pacientes, de los cuales, 3576 cursaban con IM, a recibir aspirina y clopidogrel o prasugrel, o monoterapia con aspirina[211]. Los pacientes con IM mostraron reducción en la trombosis del stent (0.5% vs. 1.9%, HR: 0.27; 95% IC 0.3-0.57, p<0.001), reducción en eventos cardiovasculares mayores (3.9% vs. 6.8%, HR 0.56; 95% IC 0.42-0.76, p<0.001), reducción de nuevo IM (2.2% vs. 5.2%, HR: 0.42;

95% IC 0.29-0.62,  $p < 0.001$ ), y también un incremento en los eventos de sangrado mayor (1.9% vs. 0.8%, HR: 2.38; 95% IC 1.28-4.43,  $p = 0.005$ )[211].

Wimmer et al., 2016[212], analizaron si el tipo de stent implantado influía en los efectos de la prolongación de la DAPT con clopidogrel en quienes se les implantó por SCA. Incluyeron 18484 pacientes de los cuales a 9442 se le implantó stent farmacoactivo y a 9042 stent metálico[212]. Los pacientes con stent farmacoactivo que recibieron DAPT por más de 12 meses presentaron menor riesgo del evento compuesto de muerte o IM (HR: 0.71; 95% IC 0.61-0.82,  $p < 0.001$ ) y de muerte (HR: 0.74; 95% IC 0.62-0.89,  $p < 0.001$ ); en cuanto a eventos de sangrado, la terapia prolongada aumentó la incidencia de dicho evento indistintamente del tipo de stent implantado[212].

Un registro nacional danés publicado por Christensen et al., 2022[213], identificó los pacientes con SCA que se sometieron a ICP e implante de stent, un grupo similar a la población del presente estudio. Dicho trabajo incluyó 7449 pacientes (1901 con prolongación de DAPT [en su mayoría con ticagrelor] y 5548 en monoterapia con aspirina) y concluyeron que, la DAPT prolongada no se asoció con una diferencia significativa en el riesgo estandarizado a 2 años (SRD) de mortalidad por todas las causas (SRD: 0,5%, 95% IC -0.9-1.7) o MACE (SRD: -0,1%, 95 % IC -1.8-1.6), pero si hubo un riesgo significativamente más alto de sangrado mayor (SRD: 4.1%, 95% IC 1.8-6.6)[213].

El estudio observacional de Xu et al., 2019[214] agrupó según duración de DAPT (menor o mayor de 1 año) a 5187 pacientes con SCA a quienes se les implantó stent farmacoactivo. Encontraron una mayor tasa de MACE en los pacientes con DAPT >1 año, similar a los hallazgos del presente estudio. Sin embargo, a diferencia de nuestro trabajo, esos pacientes con DAPT >1 año, presentaron menor incidencia de mortalidad por todas las causas (0.1% vs 1.8%,  $p < 0.01$ ), muerte cardiaca (0.1% vs 0.8%,  $p < 0.01$ ) y trombosis del stent (0.2% vs 0.7%,  $p < 0.01$ ); y no hubo diferencias en sangrado entre

grupos, tal como lo que reportamos en nuestra población[214]. Los autores del estudio reseñado (Xu et al., 2019), posteriormente realizaron un seguimiento a 5 años y encontraron que aquellos pacientes que mantuvieron DAPT entre 18 y 24 meses presentaron una reducción de eventos isquémicos cardiacos y mortalidad, sin diferencias en ictus o sangrado, pero cuando mantuvieron la DAPT más de 24 meses, observaron nuevamente un aumento del riesgo de MACE (HR: 1.22; 95% IC 1.15-1.29,  $p<0.001$ ) a expensas del aumento de IM (HR: 1.139; 95% IC 1.014-1.280,  $p=0.028$ ) y aumento de la revascularización de vaso diana (TVR) (HR: 1.472; 95% IC 1.385-1.596,  $p<0.001$ ), por lo que concluyen que en su población, una duración apropiada de DAPT puede ser de entre 18 a 24 meses[215].

Otro estudio observacional similar al nuestro, publicado por Zhang et al., 2023[216], incluyó 2249 pacientes con SCA e implante de stent. Los autores analizaron eventos cardiovasculares mayores y un compuesto de eventos de sangrado durante el seguimiento. La incidencia de MACE no tuvo diferencias significativas entre ambos grupos (OR: 0.828; 95% IC 0.642–1.068,  $p=0.146$ ), pero la incidencia del compuesto de eventos de sangrado fue mayor en quienes tuvieron una DAPT prolongada (OR: 1.765; 95% IC 1.332–2.338,  $p<0.001$ )[216].

Un metaanálisis realizado por Verdoia et al., 2018[217], que agrupó 17941 pacientes con SCA sometidos a ICP, no mostró diferencias en mortalidad entre grupos de duración corta o larga de doble terapia antiagregante (OR: 1.11; 95% IC 0.90-1.36,  $p=0.33$ ); asociaron una reducción significativa de los eventos isquémicos recurrentes en quienes prolongaron la terapia a expensas de mayores complicaciones hemorrágicas[217].

En España, Tizón-Marcos et al., 2022[218], incluyó 3107 pacientes con diagnóstico de IAMCEST y realizaron un seguimiento a 5 años de 2880 supervivientes al año. Los pacientes con DAPT prolongada presentaron un pronóstico a los 5 años peor que los

pacientes con monoterapia en cuanto mortalidad por todas las causas (HR: 2.16; 95% IC 1.40-3.33), mortalidad cardiovascular (HR: 2.83; 95% IC 1.37-5.84), y reingreso por causa cardiovascular o mortalidad (HR: 5.20; 95% IC 3.96-6.82)[218].

El reporte por Wang et al., 2020[219], en una subpoblación de pacientes con alto riesgo trombótico, evaluaron 4578 pacientes con SCA y SCC que se sometieron a ICP e implante de stent. El objetivo final primario fue eventos cardíacos y cerebrovasculares mayores (MACE) (combinado de muerte por todas las causas, IM o ictus). El punto final primario de eficacia fue sangrado BARC tipo 2, 3 o 5[219]. Los resultados señalaron que en aquellos pacientes que prolongaron la doble terapia con aspirina y clopidogrel por más de 1 año, se redujo el riesgo de MACE (HR: 0.38; 95% IC 0.27-0.54,  $p < 0.001$ ), siendo consistente en los pacientes con SCA (HR: 0.46; 95% IC 0.29-0.74), y que no hubo diferencias en la ocurrencia de eventos de sangrado entre ambos grupos de tratamiento (HR: 1.11; 95% IC 0.58-2.13,  $p = 0.763$ )[219].

Kinlay et al., 2023[220] estudiaron los eventos a largo plazo según la duración de la DAPT en una población de veteranos. Incluyeron 40882 pacientes que se habían sometido a ICP e implante de stent por SCA o SCC y encontraron que, aquellos pacientes que mantuvieron DAPT por más de 12 meses, no presentaron diferencias en eventos isquémicos o de sangrado[220].

El estudio PEGASUS-TIMI 54[188] incluyó 21162 pacientes con antecedente de IM y los aleatorizaron a recibir Ticagrelor 90mg/12h, Ticagrelor 60mg/12h o placebo, añadidos a la aspirina a bajas dosis. El objetivo primario de eficacia fue un compuesto de muerte cardiovascular, IM o ictus, y el objetivo primario de seguridad fue sangrado mayor TIMI[188]. Observaron que, a 3 años, ambas dosis de ticagrelor reducían el evento final primario de forma significativa (Ticagrelor 90mg HR: 0.85; 95% IC 0.75-0.96,  $p = 0.008$ . Ticagrelor 60mg HR: 0.84; 95% IC 0.74-0.95,  $p = 0.004$ ) y que a su vez incrementaron el

riesgo de sangrado mayor (Ticagrelor 90mg HR: 2.69; 95% IC 1.96-3.70,  $p < 0.001$ . Ticagrelor 60mg HR: 2.32; 95% IC 1.68-3.21,  $p < 0.001$ ).

Ahora bien, en poblaciones consideradas con un mayor riesgo isquémico según la complejidad de la ICP, como por ejemplo, estenosis de tronco coronario izquierdo o bifurcaciones, la duración prolongada de la DAPT se asocia a riesgo más bajo de eventos isquémicos[221,222].

Con toda esta diversidad de resultados en las diferentes poblaciones, se tiene consciencia de que el perfil del paciente probablemente modifique la respuesta al tratamiento, y que estas diferencias mostradas en este trabajo en cuanto a mayor tasa de eventos cardiovasculares según el tiempo de la doble antiagregación plaquetaria en nuestra población, se pueden justificar en parte por las comorbilidades presentes en cada paciente, sin embargo, solo se logró ajustarlas parcialmente debido al diseño observacional de nuestro estudio. Esto resalta la importancia de individualizar, para cada paciente de nuestra práctica diaria, la duración óptima de la terapia. De igual forma, resulta relevante tener en cuenta que los pacientes de este estudio que presentaban historia previa de enfermedad coronaria, IM previo, tratamiento previo con ICP o CABG, estenosis de TCI y enfermedad multivaso tendían a recibir DAPT durante más de 1 año. Estos aspectos son consistentes con reportes previos sobre los determinantes de una DAPT prolongada[185,223], que además de los mencionados, consideran como determinantes de DAPT prolongada antecedente de trombosis del stent, uso de clopidogrel, estenosis de arteria descendente anterior proximal y reinfarto durante el ingreso.

## **5.2 Grupos de duración de tratamiento >12 meses y ≤12 meses según PRECISE-DAPT y DAPT-score.**

Cuando se clasificó la población, de forma retrospectiva, de acuerdo con las escalas PRECISE-DAPT y DAPT-score, aplicando ambas con las variables al ingreso, se encontró lo siguiente:

- Entre los pacientes que fueron clasificados como alto riesgo de sangrado, por tener puntuación de PRECISE-DAPT  $\geq 25$  y DAPT-score  $< 2$ , un tercio de ellos recibieron doble antiagregación plaquetaria prolongada, en contradicción con la duración recomendada en base al riesgo calculado. Sin embargo, no hubo aumento de los eventos de sangrado en ambos grupos. Esto apoya que el criterio médico individualizado debe prevalecer sobre las recomendaciones estandarizadas de los puntajes estudiados.
- Los pacientes con PRECISE-DAPT  $\geq 25$  y terapia prolongada no presentaron diferencias en los eventos analizados, sin embargo, cuando se clasificaron por un DAPT-score  $< 2$  y terapia prolongada, se observaron mayores tasas de MACE, reingreso por angina, nueva revascularización y revascularización del vaso diana (TVR), además que presentaban mayor incidencia de parada cardíaca al ingreso, y una tendencia de mayor número de estenosis de TCI.
- Los pacientes con PRECISE-DAPT  $< 25$  y DAPT-score  $\geq 2$  tenían enfermedad coronaria más compleja, con mayor antecedente de enfermedad coronaria previa y revascularización previa, y mayor incidencia de estenosis de DA proximal y enfermedad multivaso encontrados en la angiografía. No obstante, a pesar de tener un perfil de mayor riesgo isquémico, quienes presentaron un PRECISE-DAPT  $< 25$  y prolongaron la terapia antiagregante, solo presentaron mayores tasas de

nueva revascularización. No hubo diferencias en eventos en los pacientes clasificados con un DAPT-score  $\geq 2$ .

- La concordancia entre escalas fue baja cuando se aplicaban con las variables al ingreso, llevando ocasionalmente a recomendaciones discordantes.

Las guías actuales sugieren una duración de la doble antiagregación plaquetaria de acuerdo con las características del paciente, la presentación al ingreso, y los hallazgos del procedimiento[131,139,176,201,202], además, recomiendan el uso de herramientas de estratificación de riesgo para optimizar la duración de la terapia de acuerdo con el balance entre el riesgo de eventos isquémicos y de sangrado[224].

### **5.2.1 PRECISE-DAPT-score.**

El PRECISE-DAPT-score fue diseñado a partir de una población con cardiopatía isquémica aguda y crónica, mostrando que los pacientes con una puntuación  $\geq 25$  presentaban aumento de sangrado y no tenían beneficios en eventos isquémicos, y que aquellos con una puntuación  $< 25$  no tenían incremento del riesgo de sangrado, y por lo tanto podía ser útil para guiar la duración de la terapia antiplaquetaria[174].

Esta escala ha sido validada en múltiples estudios[224–228], aun así, en el cálculo de ésta no se considera el riesgo de eventos isquémicos y por lo tanto su utilidad puede ser limitada.

En pacientes con síndrome coronario agudo, el estudio PLATO fue la base para la validación externa de la escala PRECISE-DAPT, pero en este caso el estudio no tenía como objetivo evaluar la duración de la terapia sino los tipos de inhibidores de P2Y<sub>12</sub>[158].

Un análisis del estudio aleatorizado SMART-DATE[224], evaluó de forma prospectiva en 2712 pacientes con SCA que se sometieron a ICP, la utilidad clínica de la escala PRECISE-DAPT para predecir sangrado en quienes recibieron doble antiagregación plaquetaria corta o larga; los autores encontraron una efectividad moderada para predecir eventos de sangrado mayor (área bajo la curva: 0.754; 95% IC 0.655-0.854,  $p < 0.001$ ), y validaron la recomendación de una duración larga de la doble terapia para reducir eventos isquémicos en pacientes con una puntuación de PRECISE-DAPT  $< 25$ , sin observar un incremento en eventos de sangrado[224].

A lo largo del tiempo, estudios realizados en pacientes con SCA han demostrado que aplicar el PRECISE-DAPT al ingreso es eficaz para predecir sangrado[225], así como también una asociación con mortalidad en general y eventos isquémicos[229].

En pacientes de edad avanzada ( $> 75$  años) con SCA, el PRECISE-DAPT mostró una precisión moderada en la predicción del riesgo de sangrado[230] y un buen rendimiento en la predicción de sangrado BARC 3-5[231].

Otras cohortes similares a la población del presente estudio han sido estudiadas. La publicada por Boudreau et al., 2021[232], consistió en 469 pacientes en los que encontraron una mayor incidencia de mortalidad por todas las causas a un año, y un aumento en eventos de sangrado BARC  $> 2$  en quienes tenían PRECISE-DAPT  $\geq 25$ [232].

La cohorte descrita por Celik et al., 2022[233], de 1071 pacientes, también encontró mayor incidencia de eventos cardiovasculares mayores y sangrado mayor, y describen que una mayor puntuación  $\geq 25$  de la escala PRECISE-DAPT era un predictor independiente de eventos cardiovasculares mayores (HR: 1.028; 95% IC 1.016-1.039,  $p < 0.001$ ) y mortalidad por todas las causas (HR: 2.115; 95% IC 1.508-2.965,  $p < 0.001$ )[233]. En comparación con nuestra población de estudio, no se observaron

diferencias en sangrado o en eventos cardiovasculares mayores entre los subgrupos con puntuación alta del PRECISE-DAPT.

En un conjunto de 4 estudios con un total de 5131 pacientes con SCA evaluados por Jang et al., 2020[234], cuando la duración de la terapia no fue guiada en consonancia con la sugerencia del PRECISE-DAPT (corta o larga), los que recibieron terapia larga presentaron un aumento de los eventos adversos netos (NACE) y eventos hemorrágicos; y aquellos que recibieron terapia por menos tiempo que lo recomendado, aumentaron significativamente la tasa de TVR y eventos isquémicos[234]. Esta publicación no es consistente con nuestros hallazgos, ya que nuestros pacientes tuvieron tasas más altas de nueva revascularización, no asociadas con TVR cuando recibieron una terapia más prolongada a pesar de tener esta indicación basada en un PRECISE-DAPT <25; estas tasas más altas de nueva revascularización pueden explicarse por el hecho de que el grupo que recibió tratamiento por más de 12 meses tenía mayor prevalencia de EAC previa, habían sido previamente tratados con ICP o CABG y al ingreso, este grupo tenía mayor incidencia de estenosis de la DA proximal. Esto puede inferir que una enfermedad coronaria más compleja representa un mayor riesgo residual de eventos isquémicos, a pesar de un tratamiento antiisquémico más intenso, elegido por el médico tratante.

Recientemente, Marquis-Gravel et al., 2020[235], compararon en pacientes con SCA, el PRECISE-DAPT y DAPT-score, encontrando buena precisión en la predicción de eventos hemorrágicos, y que los puntajes de riesgo se comportaron de manera similar entre los pacientes tratados con diferentes inhibidores de P2Y12.

### 5.2.2 DAPT-score.

La escala DAPT-score fue desarrollada para predecir en cada paciente la reducción de la trombosis del stent y el IM versus el incremento del riesgo hemorrágico asociado a la continuación del tratamiento con un inhibidor de P2Y12 por más de 12 meses después de la ICP.

Sin embargo, esta escala se desarrolló a partir de una cohorte de pacientes que estuvieron libres de eventos isquémicos y hemorrágicos durante el primer año de DAPT[175,232,236], como se mencionó anteriormente.

Los pacientes con una puntuación del DAPT-score  $\geq 2$  experimentaron una reducción de las tasas de eventos isquémicos sin un incremento significativo en el sangrado moderado o severo al prolongar su tratamiento antiplaquetario. Por el contrario, pacientes con un DAPT-score  $< 2$  mostraron un aumento en el riesgo de sangrado, sin obtener beneficio significativo sobre los eventos isquémicos[236].

El DAPT-score ha sido analizado en múltiples estudios fuera de su cohorte de desarrollo, sin embargo, estos estudios han arrojado resultados contradictorios, ya que algunos han confirmado su valor predictivo[237,238] y otros no[239,240].

La aplicación de la escala DAPT-score al ingreso del paciente o antes de completarse 12 meses desde el procedimiento índice, no se ha investigado en profundidad a pesar del valor agregado que provee la escala para predecir eventos isquémicos y hemorrágicos.

Boudreau et al., 2021[232], al aplicar la escala DAPT-score al ingreso, no encontraron respaldo o beneficios en cuanto a su uso para predecir eventos isquémicos o hemorrágicos dentro del primer año de la ICP.

En el presente estudio, al clasificarlos por DAPT-score con las variables al ingreso, paradójicamente, los pacientes con una puntuación  $<2$  (en riesgo de sangrado) tenían mayor incidencia de eventos cardiovasculares mayores, reingreso por angina, nueva revascularización y TVR cuando recibían tratamiento antiagregante por más de 12 meses, y no se observó aumento de eventos hemorrágicos.

Consideramos que se deben realizar más estudios que apliquen la escala DAPT-score al ingreso para confirmar o refutar estos hallazgos y aclarar si existe alguna utilidad de esta escala antes del primer año desde la ICP. Esto es especialmente importante para ayudar al clínico a decidir la estrategia inicial que seguirá el paciente al alta hospitalaria tras su SCA.

### **5.2.3 Concordancia entre las escalas PRECISE-DAPT y DAPT-score.**

Cuando comparamos ambas escalas encontramos en nuestros pacientes que el 32,3% y el 28,5% tenían una puntuación PRECISE-DAPT  $\geq 25$  y DAPT-score  $<2$  respectivamente, y que un tercio de los pacientes recibieron doble antiagregación plaquetaria durante más de 12 meses; sin embargo, el tratamiento a largo plazo no se acompañó de mayor riesgo de eventos hemorrágicos en esta población, incluso cuando estos pacientes estaban clasificados como riesgo hemorrágico significativo según sus puntajes calculados.

Ninguna de las dos escalas tiene la capacidad de ofrecer un sistema completo de toma de decisiones para indicar una duración de tratamiento corta, estándar o larga[241].

Se evidenció baja concordancia entre ambas escalas al clasificar un grupo de riesgo específico al ingreso, lo cual puede conllevar a recomendaciones diferentes con cierta frecuencia. Esto puede deberse a que ambas escalas utilizan variables diferentes y su aplicabilidad ha sido diseñada para realizarse en momentos diferentes. Además,

analizando las decisiones clínicas en la población del presente estudio, la duración de la terapia en al menos un tercio de los pacientes no se ajustaba a la recomendación basada en las puntuaciones según las escalas. Este hallazgo no sorprende ya que en muchos casos la aplicación de ambos puntajes se realizó de forma retrospectiva para nuestro análisis, y la decisión se tomó de acuerdo con la práctica actual de cada equipo médico responsable.

Las escalas de estratificación de riesgo proporcionan un medio atractivo para clasificar a los pacientes y guiar la duración del tratamiento antiplaquetario[232]. Con el uso de terapia antitrombótica potente, existe la necesidad de determinar para cada paciente su intensidad y duración después de un SCA tratado con ICP ya que estos pacientes tienen un mayor riesgo residual de eventos isquémicos recurrentes, sin olvidar la necesidad de la evaluación del riesgo de sangrado. Sin embargo, sigue sin definirse cómo debe evaluarse adecuadamente el riesgo hemorrágico y si realmente debe influir en las decisiones terapéuticas en la práctica clínica[242].

### **5.3 Estrategias de doble antiagregación plaquetaria**

En los pacientes con SCA, la duración estándar de la doble antiagregación plaquetaria es de 12 meses. Este periodo se puede acortar o extender dependiendo del riesgo isquémico y el riesgo de sangrado para cada paciente, utilizando las distintas escalas disponibles para hacer la estratificación del riesgo y la elección óptima de la duración.

#### **5.3.1 Duración corta de la doble antiagregación plaquetaria**

Acortar la duración de la DAPT suspendiendo el inhibidor de P2Y12 a los 3 o 6 meses posterior a la ICP como estrategia para reducir los eventos de sangrado, ha sido evaluado en múltiples estudios aleatorizados.

De estos estudios, ocho han acertado la duración a los 6 meses[191,243–249], tres estudios han suspendido el inhibidor de P2Y12 a los 3 meses[250–252], y dos estudios utilizaron una estrategia de 1 mes de DAPT[253,254]. En general, sus resultados han demostrado que una duración corta de DAPT reduce los eventos de sangrado, inclusive sangrado mayor, sin un aumento significativo de eventos trombóticos. No obstante, se ha argumentado que muchos de los estudios incluyeron pacientes con bajo riesgo de eventos isquémicos o que los estudios no tenían un poder estadístico suficiente para valorar puntos isquémicos duros, por lo cual, queda por definir si realmente compensa en cuanto a eventos trombóticos en pacientes de alto riesgo[180].

Los estudios que han analizado una DAPT corta en la población específica de SCA se muestran en la tabla 40.

**Tabla 40.** Estudios que evalúan DAPT <12 meses en pacientes con SCA.

<b>Nombre</b>	<b>DAPT-STEMI</b> [248]	<b>SMART-DATE</b> [191]	<b>REDUCE-ACS</b> [252]
<b>Año</b>	2018	2018	2019
<b>Muestra (n)</b>	1100	2712	1496
<b>Población</b>	SCA – IAMCEST (libre de eventos a los 6 meses)	SCA	SCA
<b>Estrategia</b>	6 meses vs 12 meses de DAPT	6 meses vs 12 meses de DAPT	3 meses vs 12 meses de DAPT
<b>Seguimiento</b>	18 meses	18 meses	12 meses
<b>Punto final primario</b>	Compuesto de muerte, IM, revascularización, ictus o sangrado mayor TIMI.	Compuesto de muerte por todas las causas, IM, o ictus. Sangrado: BARC >2 (secundario)	Compuesto de muerte por todas las causas, IM, trombosis del stent, ictus, TVR y sangrado mayor.
<b>Resultado</b>	<u>Primario:</u> HR 0.73 [95% IC 0.41-1.27, p=0.26]. <u>No inferioridad:</u> p=0.004.	<u>Primario:</u> HR 1.13 [95% IC 0.79-1.42, p=0.90]. <u>No inferioridad:</u> p=0.03. Sangrado: HR 0.69 [95% IC 0.45-1.05, p=0.09]. * IM: 1.8% vs 0.8% (6m vs 12m) p=0.02	8.2% vs 8.4% <u>No inferioridad:</u> p <0.001.  Mortalidad 3.1% vs 2.2% p=0.267. Trombosis del stent 1.6% vs 0.8% p=0.160.
<b>Conclusión</b>	La DAPT por 6 meses no fue inferior a la DAPT por 12 meses en pacientes con IAMCEST sin eventos a los 6 meses después de la ICP primaria.	El mayor riesgo de IM con la DAPT de 6 meses y el amplio margen de no inferioridad impiden concluir que la DAPT corta es segura en pacientes con SCA sometidos a ICP.	DAPT por 3 meses no es inferior a 12 meses. Sin embargo, dadas las tasas numéricamente más altas de mortalidad y trombosis de stent en el grupo de 3 meses, todavía se debe recomendar DAPT por un año en SCA.

Un metaanálisis realizado por Palmerini et al., 2017[255], con 11473 pacientes de los cuales un 41,5% cursaba con SCA, comparó las estrategias de DAPT por 3, 6 o 12 meses y concluyeron que, en el grupo de pacientes con SCA, la DAPT por 3 meses se asoció con un mayor riesgo de eventos isquémicos, y que la DAPT prolongada aumenta los eventos de sangrado indistintamente de la presentación clínica.

En otro metaanálisis realizado por Laudani et al., 2022[256], en el que comparó la DAPT estándar con otras estrategias alternativas de duración en 50602 pacientes con SCA, llegaron a la conclusión que la DAPT corta redujo el riesgo de sangrado mayor (la interrupción de la aspirina redujo el riesgo de sangrado mayor, mientras que la interrupción del inhibidor de P2Y12 no lo hizo). Ambas estrategias no se asociaron con un aumento de las complicaciones trombóticas o isquémicas[256].

En general, las estrategias de duración del tratamiento más cortas deben reservarse para pacientes con alto riesgo de sangrado en quienes el beneficio será mayor que los riesgos[180].

#### **5.3.1.1 Monoterapia con inhibidor de P2Y12**

La DAPT corta también puede ser de forma alternativa si se interrumpe la aspirina y se mantiene el inhibidor de P2Y12 en monoterapia.

La primera indicación que exploró esta opción fue en pacientes que requieren anticoagulación oral, por ejemplo, aquellos con fibrilación auricular, ya que estos tenían la necesidad de recibir triple terapia antitrombótica, que se define como anticoagulación oral más doble antiagregación plaquetaria, aumentando de forma muy significativa el riesgo de sangrado[257].

Estudios de farmacodinamia han mostrado una sinergia en efectos antitrombóticos entre el tratamiento con anticoagulante oral e inhibidores de P2Y<sub>12</sub>[258–260], esto ha conllevado a que se desarrollen nuevos estudios para probar el uso de un inhibidor de P2Y<sub>12</sub> tanto con los antagonistas de la vitamina K como con los anticoagulantes directos disponibles.

El estudio WOEST fue pionero en este campo. Su protocolo aleatorizó en 573 pacientes el tratamiento con Warfarina más clopidogrel y aspirina (triple terapia) o clopidogrel solo (doble terapia)[261]. Observaron un mayor porcentaje de episodios de sangrado en aquellos que recibieron triple terapia (19.4% vs 44.4%, HR 0.36, 95% IC 0.26-0.50,  $p < 0.0001$ ), y no evidenciaron un incremento en el riesgo de eventos tromboticos[261].

El estudio PIONEER AF-PCI estudió la terapia con rivaroxabán en 2124 pacientes dividiéndolos en tres grupos: rivaroxabán a dosis baja (15mg/día) más inhibidor de P2Y<sub>12</sub> [grupo 1], rivaroxabán dosis muy baja (2.5mg c/12h) más doble terapia antiplaquetaria por 1, 6 o 12 meses [grupo 2], o terapia estándar con un antagonista de la vitamina K más doble terapia antiplaquetaria por 1, 6 o 12 meses [grupo 3][262]. Describen que las tasas de sangrado fueron menores en los grupos que recibieron rivaroxabán en comparación a los que recibieron antagonista de vitamina K, y que las tasas de eventos isquémicos (muerte cardiovascular, IM o ictus) fueron similares en los tres grupos[262].

El estudio RE-DUAL PCI se realizó con dabigatrán (150mg o 110mg c/12 h) más inhibidor de P2Y<sub>12</sub> (clopidogrel o ticagrelor) versus triple terapia con warfarina y DAPT[263]. Aleatorizaron 2725 pacientes y comunicaron que los pacientes que recibieron tratamiento con dabigatrán y un inhibidor de P2Y<sub>12</sub> presentaron menos riesgo de sangrado que aquellos que recibieron triple terapia con Warfarina; no hubo diferencias en el riesgo de eventos tromboembólicos[263].

El estudio AUGUSTUS incluyó 4614 pacientes aleatorizándolos a recibir apixabán (5mg o 2.5mg c/12h) o warfarina más inhibidor de P2Y12, y además recibirían aspirina o placebo por 6 meses[264]. Aquellos que recibieron apixabán presentaron menor sangrado y menos eventos isquémicos que quienes recibieron Warfarina, además, quienes recibieron placebo en lugar de aspirina también presentaron menores tasas de sangrado. Hubo una incidencia similar de eventos isquémicos en todos los grupos[264].

El estudio ENTRUST-AF PCI se realizó con 1506 pacientes aleatorizando a edoxabán (60mg o 30mg/día) más un inhibidor de P2Y12 por 12 meses versus triple terapia con warfarina durante 1-12 meses[265]. Concluyen que la estrategia basada en edoxabán fue no inferior en cuanto a eventos de sangrados en comparación a la triple terapia con warfarina, sin diferencias significativas en eventos isquémicos[265].

Todos estos resultados apoyan que después de un periodo corto de doble antiagregación, se puede suspender de forma segura la aspirina, sin aumentar las complicaciones isquémicas en la mayoría de los pacientes anticoagulados.

El momento óptimo para suspender la aspirina sigue siendo controvertido entre una semana versus 1 mes, sin embargo, se acepta que no debe ser indicada por más de 30 días, de forma general[131,266].

Al ver estos resultados de seguridad favorables, se impulsó la investigación en la estrategia de monoterapia con inhibidor de P2Y12 en aquellos pacientes sin necesidad de anticoagulación oral. El primer estudio en probar clínicamente esta estrategia fue el GLOBAL-LEADERS que comparó entre 15968 pacientes 1 mes de DAPT seguido de monoterapia con ticagrelor 90mg c/12h durante 23 meses versus DAPT estándar por 12 meses, seguido de aspirina[267]. No hubo diferencias significativas en el punto final primario isquémico y tampoco hubo problemas de seguridad en cuanto a sangrado[267].

El estudio TWILIGHT evaluó pacientes de alto riesgo posterior a ICP, incluyó 7119 pacientes que tuvieran al menos 1 característica clínica y 1 angiográfica asociada con alto riesgo de eventos isquémicos o de sangrado[268]. Después de 3 meses del procedimiento recibiendo DAPT y sin eventos adversos, los pacientes se aleatorizaron a recibir ticagrelor más aspirina o ticagrelor y placebo durante 1 año. Reportaron una reducción significativa del 44% del evento principal de sangrado BARC  $\geq 2$  en aquellos que recibían ticagrelor en monoterapia, y no hubo diferencias en eventos cardiovasculares mayores entre los grupos[268]. Estos resultados fueron consistentes en subestudios en poblaciones de alto riesgo como diabéticos y aquellos con ICP compleja[269,270].

Los estudios realizados en pacientes con SCA y la estrategia de monoterapia se muestran en la tabla 41.

**Tabla 41.** Estudios principales que evalúan monoterapia en pacientes con SCA.

Nombre	TWILIGHT-ACS [271]	TICO [272]	STOPDAPT-2-ACS [273]
<b>Año</b>	2020	2020	2021
<b>Muestra (n)</b>	4614	3056	4136
<b>Población</b>	SCASEST	SCA	SCA
<b>Estrategia</b>	DAPT 3 meses, luego ticagrelor 90mg + aspirina o ticagrelor 90mg + placebo por 12 meses	DAPT 3 meses, luego ticagrelor 90mg + aspirina o ticagrelor 90mg + placebo por 12 meses	1 a 2 meses de DAPT con clopidogrel, luego clopidogrel solo vs 12 meses de DAPT (clopidogrel)
<b>Seguimiento</b>	12 meses	12 meses	12 meses
<b>Punto final primario</b>	Sangrado BARC $\geq 2$	Compuesto de sangrado mayor y MACE (muerte, IM, trombosis del stent, ictus, TVR).	Compuesto de muerte por todas las causas, IM, trombosis del stent o sangrado mayor TIMI.
<b>Resultado</b>	HR 0.47 [95% IC 0.36-0.61, p<0.001].  <u>Isquémicos:</u> No diferencias.	HR 0.66 [95% IC 0.48-0.92, p=0.01].  <u>Sangrado:</u> HR 0.56 [95% IC 0.34-0.91, p=0.02].	3.2% vs 2.8% <u>No inferioridad:</u> p =0.06.

De estos estudios en SCA, la monoterapia con clopidogrel no alcanzó la no inferioridad comparada con la terapia estándar de 12 meses, por lo cual, la estrategia “TWILIGHT” de monoterapia con ticagrelor, puede ser útil en aquellos pacientes que, por factores de riesgo mayormente de sangrado, deban tener una duración muy corta de la DAPT.

### **5.3.2 Duración larga de la doble antiagregación plaquetaria**

Los pacientes con enfermedad arterial coronaria, especialmente aquellos con IM previo, mantienen un mayor riesgo para eventos isquémicos recurrentes a largo plazo (más de 12 meses del primer evento); los estudios previos se basaban en la seguridad del stent implantado, pero con la nueva generación de stents, ahora los estudios se enfocan en los eventos del paciente en lugar de los eventos del stent[180,274].

De los estudios de duración prolongada de tratamiento que se ha discutido previamente en la sección 5.1 (Tablas 37-39), sólo los estudios DAPT[187], THEMIS-PCI fase 3[203] y PEGASUS-TIMI-54[204] que se muestran en la tabla 37, han demostrado una reducción de eventos isquémicos, a expensas de un incremento de los eventos de sangrado. Hay que tener en cuenta que tanto en el estudio PEGASUS-TIMI 54 y THEMIS, se observó una eficacia con dosis bajas de ticagrelor (60mg c/12h) y menos sangrados. Por ello, se recomienda esta dosis como prolongación de la DAPT más allá de los 12 meses.

En un metaanálisis conducido por Udell et al., 2016[275] en 33425 pacientes con IM, concluyen que la doble antiagregación plaquetaria extendida más allá de 1 año disminuyó el riesgo de eventos cardiovasculares mayores, incluyendo la muerte cardiovascular, IM recurrente e ictus. Hay que mencionar también que hubo un incremento en el riesgo de sangrado mayor pero no de sangrado fatal[275].

#### **5.3.2.1 Estrategia de inhibición de doble vía, o estrategia COMPASS.**

El estudio COMPASS[276] ha sido el primer estudio en evaluar si una dosis baja, llamada “dosis vascular”, de rivaroxabán (2.5mg c/12h) más aspirina, puede reducir eventos isquémicos en pacientes con enfermedad coronaria estable que estuviesen en riesgo de

recurrencia. Aleatorizaron 27395 pacientes a recibir: rivaroxabán 2.5mg (c/12h) más aspirina, rivaroxabán 5mg (c/12h), o aspirina. Demostraron que el uso de rivaroxabán 2.5mg (c/12h) más aspirina redujo la ocurrencia de eventos cardiovasculares mayores un 24% en comparación con aspirina sola, con un incremento significativo de sangrado mayor[276].

Por lo tanto, esta estrategia de “inhibición de doble vía” derivada de este estudio, podría ser útil para tratar a largo plazo aquellos pacientes con alto riesgo isquémico y bajo riesgo de sangrado. Sin embargo, hasta ahora las guías no recomiendan directamente la elección de una u otra estrategia, así como tampoco cuál inhibidor de P2Y12 específico si se elige una estrategia de doble antiagregación plaquetaria[180], aunque sugieren perfiles específicos de pacientes, dejando abiertas al criterio del médico una u otra opción.

Con todo lo anteriormente expuesto, se ilustra la importancia de una interpretación cuidadosa de los ensayos clínicos para guiar la toma de decisiones clínicas, tamizar correctamente el riesgo de cada paciente, e individualizar la estrategia con el fin de evitar complicaciones sobre todo en aquellos pacientes de mayor riesgo. También resulta relevante señalar que el seguimiento posterior de los enfermos es fundamental a la hora de actualizar o cambiar de estrategias antitrombóticas de forma temprana para que se ajusten lo mejor posible a cada paciente de forma individualizada.

## **6. LIMITACIONES**

Este es un estudio observacional con sus limitaciones intrínsecas relacionadas con su diseño retrospectivo, como, por ejemplo, omisión del registro de otras patologías, complicaciones o reacciones adversas y posible variabilidad de los profesionales, así como de los pacientes. Por lo tanto, los resultados deben interpretarse con cautela y sólo deben considerarse generadores de hipótesis.

Aunque la duración de la DAPT no fue aleatorizada, fue individualizada a criterio del médico tratante; por lo tanto, los hallazgos obtenidos reflejan la práctica del mundo real.

Las puntuaciones o escalas se aplicaron de forma retrospectiva.

La evaluación de la eficacia de la terapia con medicamentos es limitada. Se incluyeron pacientes con SCA que permanecieron libres de eventos durante los primeros 12 meses posteriores a la ICP. Es posible que los resultados de este estudio no apliquen a pacientes que se someten a una cirugía de derivación aortocoronaria o reciben tratamiento médico.

Este estudio se centró en solo dos escalas (PRECISE-DAPT y DAPT-score), pero actualmente hay otros puntajes y criterios disponibles para identificar a los pacientes con alto riesgo de sangrado. Si bien, estos dos puntajes son los más empleados en la actualidad y los que consideramos tenían más interés.

Los datos reportados se obtuvieron de cuatro centros en Madrid, sin embargo, podría limitar su reproducibilidad a la población y sistema médico de dicha región.

Para reducir posibles sesgos al momento de incluir los pacientes, una única persona realizó la revisión de las historias clínicas y la inclusión de la información de las variables.

Se requieren estudios más amplios para demostrar estos hallazgos con el poder estadístico adecuado.

## **7. CONCLUSIONES**

En este registro de pacientes con SCA tratados con ICP y 1 año de doble antiagregación plaquetaria, los pacientes sometidos a DAPT prolongada en comparación con los tratados sólo con monoterapia con aspirina tenían mayor prevalencia de enfermedad coronaria, infarto de miocardio previo, ICP previa y CABG previa.

El 27% de la población general recibió tratamiento con DAPT durante más de 12 meses y presentaban características clínicas y angiográficas de alto riesgo.

Los pacientes con una duración prolongada de DAPT tuvieron una tendencia a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares mayores (MACE) y nueva revascularización, sin diferencias significativas en otros eventos isquémicos o de sangrados mayores.

Los factores predictores independientes de eventos cardiovasculares mayores fueron edad, y enfermedad multivaso. Un factor protector de MACE fue hemoglobina normal al ingreso.

La mayoría de los pacientes (69.9%) recibieron doble terapia con ticagrelor y aspirina, seguido de quienes recibieron clopidogrel y aspirina en un 20,3%.

La aplicación de las puntuaciones PRECISE-DAPT y DAPT-score al ingreso puede dar lugar a recomendaciones contradictorias sobre la duración de la doble antiagregación plaquetaria.

Los pacientes que recibieron DAPT prolongada tenían mayores puntuaciones en la escala PRECISE-DAPT, sin llegar al umbral de alto riesgo de sangrado ( $\geq 25$  puntos).

Los pacientes con una puntuación del DAPT-score  $< 2$  y una duración mayor de 12 meses de tratamiento antiplaquetario fueron más propensos a MACE, reingreso por angina, nueva revascularización y TVR. Los pacientes con puntuación del PRECISE-DAPT  $< 25$

y duración del tratamiento más de 12 meses tuvieron tasas de nueva revascularización más altas. No se observaron diferencias en los eventos de sangrado en todos los grupos.

La tasa de mortalidad por todas las causas fue equiparable en ambos grupos de duración de tratamiento.

La concordancia entre ambas escalas fue baja cuando se aplicaron al ingreso. La aplicación de la escala DAPT-score al ingreso arrojó resultados paradójicos, por lo tanto, se necesita más investigación sobre la aplicación de esta antes del año del tratamiento con doble antiagregación plaquetaria.

A pesar de los datos disponibles en la actualidad, nuestros hallazgos respaldan la necesidad de futuros estudios aleatorizados en la población española para confirmar o refutar estos resultados.

En todo caso, los resultados obtenidos en la presente tesis doctoral sustentan la conveniencia de individualizar el tratamiento en función de los riesgos isquémicos y hemorrágicos de cada paciente.

## **8. REFERENCIAS**

1. Borstnar CR, Cardellach F, Farreras Rozman. Medicina Interna. Elsevier Health Sciences; 2020.
2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). J. Am. Coll. Cardiol. 2018;72:2231-64.
3. Lilly LS. Cardiología. Bases Fisiopatológicas de Las Cardiopatías. 7.<sup>a</sup> ed. España: Lippincott Williams & Wilkins; 2021.
4. INEbase / Sociedad /Salud /Estadística de defunciones según la causa de muerte / Últimos datos [Internet]. INE [citado 2023 mar 5]; Available from: [https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175](https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175)
5. OECD. Health at a Glance: Europe 2022: State of Health in the EU Cycle [Internet]. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development; 2022 [citado 2023 mar 5]. Available from: [https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-europe-2022\\_507433b0-en](https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-europe-2022_507433b0-en)
6. Indicadores clave del Sistema Nacional de Salud [Internet]. [citado 2023 mar 6]; Available from: <http://inclasns.msssi.es/main.html>
7. Timmis A, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Katus H, De Smedt D, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. Eur. Heart J. 2022;43:716-99.
8. Tasas de Morbilidad Hospitalaria por 100.000 habitantes según el diagnóstico principal, la provincia, Comunidad y Ciudad autónoma de hospitalización. [Internet]. INE [citado 2023 mar 6]; Available from: <https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?tpx=52179>

9. Romaguera R, Ojeda S, Cruz-González I, Moreno R. Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. XXX Informe Oficial de la Asociación de Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (1990-2020) en el año de la pandemia de la COVID-19. *Rev. Esp. Cardiol.* 2021;74:1096-106.
10. Crea F, Libby P. Acute Coronary Syndromes: The Way Forward From Mechanisms to Precision Treatment. *Circulation* 2017;136:1155-66.
11. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N. Engl. J. Med.* 2017;377:1119-31.
12. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000;20:1262-75.
13. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;92:1355-74.
14. Velican D, Velican C. Atherosclerotic involvement of the coronary arteries of adolescents and young adults. *Atherosclerosis* 1980;36:449-60.
15. McGill HC, McMahan CA, Zieske AW, Sloop GD, Walcott JV, Troxclair DA, et al. Associations of coronary heart disease risk factors with the intermediate lesion of atherosclerosis in youth. The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000;20:1998-2004.

16. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Rosenfeld ME, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994;89:2462-78.
17. Kolodgie FD, Burke AP, Nakazawa G, Virmani R. Is pathologic intimal thickening the key to understanding early plaque progression in human atherosclerotic disease? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007;27:986-9.
18. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868-74.
19. Libby P. Changing concepts of atherogenesis. *J. Intern. Med.* 2000;247:349-58.
20. Babior BM. Phagocytes and oxidative stress. *Am. J. Med.* 2000;109:33-44.
21. Endemann G, Stanton LW, Madden KS, Bryant CM, White RT, Protter AA. CD36 is a receptor for oxidized low density lipoprotein. *J. Biol. Chem.* 1993;268:11811-6.
22. Li AC, Glass CK. The macrophage foam cell as a target for therapeutic intervention. *Nat. Med.* 2002;8:1235-42.
23. Steinberg D. Atherogenesis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. *Nat. Med.* 2002;8:1211-7.
24. Witztum JL, Steinberg D. The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: does it hold for humans? *Trends Cardiovasc. Med.* 2001;11:93-102.
25. Pearson AM. Scavenger receptors in innate immunity. *Curr. Opin. Immunol.* 1996;8:20-8.
26. Muzio M, Mantovani A. Toll-like receptors (TLRs) signalling and expression pattern. *J. Endotoxin Res.* 2001;7:297-300.

27. Faure E, Thomas L, Xu H, Medvedev A, Equils O, Arditi M. Bacterial lipopolysaccharide and IFN-gamma induce Toll-like receptor 2 and Toll-like receptor 4 expression in human endothelial cells: role of NF-kappa B activation. *J. Immunol. Baltim. Md 1950* 2001;166:2018-24.
28. Kruth HS. Localization of unesterified cholesterol in human atherosclerotic lesions. Demonstration of filipin-positive, oil-red-O-negative particles. *Am. J. Pathol.* 1984;114:201-8.
29. Guyton JR, Klemp KF. Development of the lipid-rich core in human atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1996;16:4-11.
30. Katz SS, Shipley GG, Small DM. Physical chemistry of the lipids of human atherosclerotic lesions. Demonstration of a lesion intermediate between fatty streaks and advanced plaques. *J. Clin. Invest.* 1976;58:200-11.
31. Felton CV, Crook D, Davies MJ, Oliver MF. Relation of plaque lipid composition and morphology to the stability of human aortic plaques. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997;17:1337-45.
32. Tabas I. Free cholesterol-induced cytotoxicity a possible contributing factor to macrophage foam cell necrosis in advanced atherosclerotic lesions. *Trends Cardiovasc. Med.* 1997;7:256-63.
33. Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, Fowler DR, Kruth HS, Weber DK, et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N. Engl. J. Med.* 2003;349:2316-25.
34. Sluimer JC, Kolodgie FD, Bijnens APJJ, Maxfield K, Pacheco E, Kutys B, et al. Thin-walled microvessels in human coronary atherosclerotic plaques show incomplete endothelial junctions relevance of compromised structural integrity for intraplaque microvascular leakage. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;53:1517-27.

35. Otsuka F, Sakakura K, Yahagi K, Joner M, Virmani R. Has our understanding of calcification in human coronary atherosclerosis progressed? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014;34:724-36.
36. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N. Engl. J. Med.* 1987;316:1371-5.
37. Clarkson TB, Prichard RW, Morgan TM, Petrick GS, Klein KP. Remodeling of coronary arteries in human and nonhuman primates. *JAMA* 1994;271:289-94.
38. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber D, Virmani R. Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:297-303.
39. Varnava AM, Mills PG, Davies MJ. Relationship between coronary artery remodeling and plaque vulnerability. *Circulation* 2002;105:939-43.
40. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N. Engl. J. Med.* 1997;336:1276-82.
41. Kubo T, Maehara A, Mintz GS, Doi H, Tsujita K, Choi SY, et al. The dynamic nature of coronary artery lesion morphology assessed by serial virtual histology intravascular ultrasound tissue characterization. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55:1590-7.
42. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring--the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br. Heart J.* 1985;53:363-73.
43. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Gold HK, Yuan J, Narula J, et al. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Curr. Opin. Cardiol.* 2001;16:285-92.

44. Kolodgie FD, Virmani R, Burke AP, Farb A, Weber DK, Kutys R, et al. Pathologic assessment of the vulnerable human coronary plaque. *Heart Br. Card. Soc.* 2004;90:1385-91.
45. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang Y, Smialek JE, Virmani R. Plaque rupture and sudden death related to exertion in men with coronary artery disease. *JAMA* 1999;281:921-6.
46. Nemerson Y. A simple experiment and a weakening paradigm: the contribution of blood to propensity for thrombus formation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002;22:1369.
47. Farb A, Burke AP, Tang AL, Liang TY, Mannan P, Smialek J, et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation* 1996;93:1354-63.
48. Janoudi A, Shamoun FE, Kalavakunta JK, Abela GS. Cholesterol crystal induced arterial inflammation and destabilization of atherosclerotic plaque. *Eur. Heart J.* 2016;37:1959-67.
49. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N. Engl. J. Med.* 2002;347:5-12.
50. Lombardo A, Biasucci LM, Lanza GA, Coli S, Silvestri P, Cianflone D, et al. Inflammation as a possible link between coronary and carotid plaque instability. *Circulation* 2004;109:3158-63.
51. Flego D, Liuzzo G, Weyand CM, Crea F. Adaptive Immunity Dysregulation in Acute Coronary Syndromes: From Cellular and Molecular Basis to Clinical Implications. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;68:2107-17.
52. Angelini G, Flego D, Vinci R, Pedicino D, Trotta F, Ruggio A, et al. Matrix metalloproteinase-9 might affect adaptive immunity in non-ST segment elevation

- acute coronary syndromes by increasing CD31 cleavage on CD4+ T-cells. *Eur. Heart J.* 2018;39:1089-97.
53. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-50.
  54. Lutgens E, van Suylen RJ, Faber BC, Gijbels MJ, Eurlings PM, Bijnens AP, et al. Atherosclerotic plaque rupture: local or systemic process? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003;23:2123-30.
  55. Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001;21:1876-90.
  56. Hansson GK, Libby P, Schönbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ. Res.* 2002;91:281-91.
  57. Herman MP, Sukhova GK, Libby P, Gerdes N, Tang N, Horton DB, et al. Expression of neutrophil collagenase (matrix metalloproteinase-8) in human atheroma: a novel collagenolytic pathway suggested by transcriptional profiling. *Circulation* 2001;104:1899-904.
  58. Sukhova GK, Schönbeck U, Rabkin E, Schoen FJ, Poole AR, Billingham RC, et al. Evidence for increased collagenolysis by interstitial collagenases-1 and -3 in vulnerable human atheromatous plaques. *Circulation* 1999;99:2503-9.
  59. Sukhova GK, Shi GP, Simon DI, Chapman HA, Libby P. Expression of the elastolytic cathepsins S and K in human atheroma and regulation of their production in smooth muscle cells. *J. Clin. Invest.* 1998;102:576-83.
  60. Dollery CM, Owen CA, Sukhova GK, Krettek A, Shapiro SD, Libby P. Neutrophil elastase in human atherosclerotic plaques: production by macrophages. *Circulation* 2003;107:2829-36.

61. Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ. Res.* 2002;90:251-62.
62. Kolodgie FD, Narula J, Guillo P, Virmani R. Apoptosis in human atherosclerotic plaques. *Apoptosis Int. J. Program. Cell Death* 1999;4:5-10.
63. Geng YJ, Libby P. Progression of atheroma: a struggle between death and procreation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002;22:1370-80.
64. Geng YJ, Henderson LE, Levesque EB, Muszynski M, Libby P. Fas is expressed in human atherosclerotic intima and promotes apoptosis of cytokine-primed human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997;17:2200-8.
65. Bennett MR, Evan GI, Schwartz SM. Apoptosis of human vascular smooth muscle cells derived from normal vessels and coronary atherosclerotic plaques. *J. Clin. Invest.* 1995;95:2266-74.
66. Kolodgie FD, Narula J, Burke AP, Haider N, Farb A, Hui-Liang Y, et al. Localization of apoptotic macrophages at the site of plaque rupture in sudden coronary death. *Am. J. Pathol.* 2000;157:1259-68.
67. Loree HM, Kamm RD, Stringfellow RG, Lee RT. Effects of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels. *Circ. Res.* 1992;71:850-8.
68. Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA* 1999;282:2035-42.
69. Gijssen FJH, Wentzel JJ, Thury A, Mastik F, Schaar JA, Schuurbiens JCH, et al. Strain distribution over plaques in human coronary arteries relates to shear stress. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2008;295:H1608-1614.
70. Vengrenyuk Y, Carlier S, Xanthos S, Cardoso L, Ganatos P, Virmani R, et al. A hypothesis for vulnerable plaque rupture due to stress-induced debonding around

- cellular microcalcifications in thin fibrous caps. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2006;103:14678-83.
71. Kelly-Arnold A, Maldonado N, Laudier D, Aikawa E, Cardoso L, Weinbaum S. Revised microcalcification hypothesis for fibrous cap rupture in human coronary arteries. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2013;110:10741-6.
  72. Legutko J, Bryniarski KL, Kaluza GL, Roleder T, Pociask E, Kedhi E, et al. Intracoronary Imaging of Vulnerable Plaque-From Clinical Research to Everyday Practice. *J. Clin. Med.* 2022;11:6639.
  73. Finn AV, Nakano M, Narula J, Kolodgie FD, Virmani R. Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010;30:1282-92.
  74. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003;108:1664-72.
  75. Hafiane A. Vulnerable Plaque, Characteristics, Detection, and Potential Therapies. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2019;6:26.
  76. Okada K, Hibi K. Intravascular Ultrasound in Vulnerable Plaque and Acute Coronary Syndrome. *Interv. Cardiol. Clin.* 2023;12:155-65.
  77. Mann J, Davies MJ. Mechanisms of progression in native coronary artery disease: role of healed plaque disruption. *Heart Br. Card. Soc.* 1999;82:265-8.
  78. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber DK, Malcom GT, Smialek J, et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation* 2001;103:934-40.
  79. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Weber DK, Kutys R, Wight TN, et al. Differential accumulation of proteoglycans and hyaluronan in culprit lesions: insights into plaque erosion. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002;22:1642-8.

80. Franck G, Mawson T, Sausen G, Salinas M, Masson GS, Cole A, et al. Flow Perturbation Mediates Neutrophil Recruitment and Potentiates Endothelial Injury via TLR2 in Mice: Implications for Superficial Erosion. *Circ. Res.* 2017;121:31-42.
81. Quillard T, Araújo HA, Franck G, Shvartz E, Sukhova G, Libby P. TLR2 and neutrophils potentiate endothelial stress, apoptosis and detachment: implications for superficial erosion. *Eur. Heart J.* 2015;36:1394-404.
82. Ferrante G, Nakano M, Prati F, Niccoli G, Mallus MT, Ramazzotti V, et al. High levels of systemic myeloperoxidase are associated with coronary plaque erosion in patients with acute coronary syndromes: a clinicopathological study. *Circulation* 2010;122:2505-13.
83. Kramer MCA, Rittersma SZH, de Winter RJ, Ladich ER, Fowler DR, Liang YH, et al. Relationship of thrombus healing to underlying plaque morphology in sudden coronary death. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55:122-32.
84. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;47:C13-18.
85. Torii S, Sato Y, Otsuka F, Kolodgie FD, Jinnouchi H, Sakamoto A, et al. Eruptive Calcified Nodules as a Potential Mechanism of Acute Coronary Thrombosis and Sudden Death. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021;77:1599-611.
86. Arbustini E, Vengrenyuk Y, Narula J. On the Shades of Coronary Calcium and Plaque Instability. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021;77:1612-5.
87. Jia H, Abtahian F, Aguirre AD, Lee S, Chia S, Lowe H, et al. In vivo diagnosis of plaque erosion and calcified nodule in patients with acute coronary syndrome by intravascular optical coherence tomography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;62:1748-58.

88. Sugane H, Kataoka Y, Otsuka F, Nakaoku Y, Nishimura K, Nakano H, et al. Cardiac outcomes in patients with acute coronary syndrome attributable to calcified nodule. *Atherosclerosis* 2021;318:70-5.
89. Davì G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N. Engl. J. Med.* 2007;357:2482-94.
90. Alfonso F, Angiolillo DJ. Targeting p-selectin during coronary interventions: the elusive link between inflammation and platelets to prevent myocardial damage. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;61:2056-9.
91. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N. Engl. J. Med.* 2008;359:938-49.
92. Badimon L, Vilahur G. Coronary atherothrombotic disease: progress in antiplatelet therapy. *Rev. Esp. Cardiol.* 2008;61:501-13.
93. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Alfonso F, Macaya C, Bass TA, et al. Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;49:1505-16.
94. Shattil SJ, Newman PJ. Integrins: dynamic scaffolds for adhesion and signaling in platelets. *Blood* 2004;104:1606-15.
95. Collier BS, Shattil SJ. The GPIIb/IIIa (integrin  $\alpha$ IIb $\beta$ 3) odyssey: a technology-driven saga of a receptor with twists, turns, and even a bend. *Blood* 2008;112:3011-25.
96. Collier PLSS. Platelet morphology, biochemistry and function. *Williams Hematol. Beutler E Lichtman MA Collier BS Kipps TJ Seligsohn U* 2000;1357:1408.
97. Stein B, Fuster V, Israel DH, Cohen M, Badimon L, Badimon JJ, et al. Platelet inhibitor agents in cardiovascular disease: an update. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1989;14:813-36.

98. McFadden EP, Clarke JG, Davies GJ, Kaski JC, Haider AW, Maseri A. Effect of intracoronary serotonin on coronary vessels in patients with stable angina and patients with variant angina. *N. Engl. J. Med.* 1991;324:648-54.
99. Chen LY, Mehta JL. Further evidence of the presence of constitutive and inducible nitric oxide synthase isoforms in human platelets. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1996;27:154-8.
100. Freedman JE, Loscalzo J, Barnard MR, Alpert C, Keaney JF, Michelson AD. Nitric oxide released from activated platelets inhibits platelet recruitment. *J. Clin. Invest.* 1997;100:350-6.
101. Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N. Engl. J. Med.* 1984;310:1137-40.
102. Falk E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. Characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi. *Br. Heart J.* 1983;50:127-34.
103. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-71.
104. MacIsaac AI, Thomas JD, Topol EJ. Toward the quiescent coronary plaque. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993;22:1228-41.
105. Ueda Y, Asakura M, Hirayama A, Komamura K, Hori M, Komada K. Intracoronary morphology of culprit lesions after reperfusion in acute myocardial infarction: serial angiographic observations. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996;27:606-10.
106. Sherman CT, Litvack F, Grundfest W, Lee M, Hickey A, Chau A, et al. Coronary angiography in patients with unstable angina pectoris. *N. Engl. J. Med.* 1986;315:913-9.

107. Moreno PR, Bernardi VH, López-Cuéllar J, Murcia AM, Palacios IF, Gold HK, et al. Macrophages, smooth muscle cells, and tissue factor in unstable angina. Implications for cell-mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes. *Circulation* 1996;94:3090-7.
108. Ardissino D, Merlini PA, Ariëns R, Coppola R, Bramucci E, Mannucci PM. Tissue-factor antigen and activity in human coronary atherosclerotic plaques. *Lancet Lond. Engl.* 1997;349:769-71.
109. Santos MT, Valles J, Marcus AJ, Safier LB, Broekman MJ, Islam N, et al. Enhancement of platelet reactivity and modulation of eicosanoid production by intact erythrocytes. A new approach to platelet activation and recruitment. *J. Clin. Invest.* 1991;87:571-80.
110. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 1985;71:699-708.
111. Davies MJ, Thomas AC, Knapman PA, Hangartner JR. Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. *Circulation* 1986;73:418-27.
112. Fitzgerald DJ, Roy L, Catella F, FitzGerald GA. Platelet activation in unstable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 1986;315:983-9.
113. Ikeda H, Takajo Y, Ichiki K, Ueno T, Maki S, Noda T, et al. Increased soluble form of P-selectin in patients with unstable angina. *Circulation* 1995;92:1693-6.
114. Merten M, Chow T, Hellums JD, Thiagarajan P. A new role for P-selectin in shear-induced platelet aggregation. *Circulation* 2000;102:2045-50.

115. Konstantopoulos K, Neelamegham S, Burns AR, Hentzen E, Kansas GS, Snapp KR, et al. Venous levels of shear support neutrophil-platelet adhesion and neutrophil aggregation in blood via P-selectin and beta2-integrin. *Circulation* 1998;98:873-82.
116. Freedman JE, Ting B, Hankin B, Loscalzo J, Keaney JF, Vita JA. Impaired platelet production of nitric oxide predicts presence of acute coronary syndromes. *Circulation* 1998;98:1481-6.
117. Frelinger AL, Furman MI, Linden MD, Li Y, Fox ML, Barnard MR, et al. Residual arachidonic acid-induced platelet activation via an adenosine diphosphate-dependent but cyclooxygenase-1- and cyclooxygenase-2-independent pathway: a 700-patient study of aspirin resistance. *Circulation* 2006;113:2888-96.
118. Erusalimsky JD, Martin JF. The regulation of megakaryocyte polyploidization and its implications for coronary artery occlusion. *Eur. J. Clin. Invest.* 1993;23:1-9.
119. Brown AS, Hong Y, de Belder A, Beacon H, Beeso J, Sherwood R, et al. Megakaryocyte ploidy and platelet changes in human diabetes and atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997;17:802-7.
120. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, Schillinger M, Exner M, Mannhalter C, et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br. J. Haematol.* 2002;117:399-404.
121. Mathur A, Robinson MS, Cotton J, Martin JF, Erusalimsky JD. Platelet reactivity in acute coronary syndromes: evidence for differences in platelet behaviour between unstable angina and myocardial infarction. *Thromb. Haemost.* 2001;85:989-94.

122. Kirchhofer D, Riederer MA, Baumgartner HR. Specific accumulation of circulating monocytes and polymorphonuclear leukocytes on platelet thrombi in a vascular injury model. *Blood* 1997;89:1270-8.
123. Ostrovsky L, King AJ, Bond S, Mitchell D, Lorant DE, Zimmerman GA, et al. A juxtacrine mechanism for neutrophil adhesion on platelets involves platelet-activating factor and a selectin-dependent activation process. *Blood* 1998;91:3028-36.
124. Li N, Hu H, Lindqvist M, Wikström-Jonsson E, Goodall AH, Hjendahl P. Platelet-leukocyte cross talk in whole blood. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000;20:2702-8.
125. Hu H, Varon D, Hjendahl P, Savion N, Schulman S, Li N. Platelet-leukocyte aggregation under shear stress: differential involvement of selectins and integrins. *Thromb. Haemost.* 2003;90:679-87.
126. Faraday N, Scharpf RB, Dodd-o JM, Martinez EA, Rosenfeld BA, Dorman T. Leukocytes can enhance platelet-mediated aggregation and thromboxane release via interaction of P-selectin glycoprotein ligand 1 with P-selectin. *Anesthesiology* 2001;94:145-51.
127. Del Maschio A, Evangelista V, Rajtar G, Chen ZM, Cerletti C, De Gaetano G. Platelet activation by polymorphonuclear leukocytes exposed to chemotactic agents. *Am. J. Physiol.* 1990;258:H870-879.
128. Koupenova M, Kehrel BE, Corkrey HA, Freedman JE. Thrombosis and platelets: an update. *Eur. Heart J.* 2017;38:785-91.
129. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T, et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N. Engl. J. Med.* 2018;378:345-53.

130. Bergmark BA, Mathenge N, Merlini PA, Lawrence-Wright MB, Giugliano RP. Acute coronary syndromes. *Lancet Lond. Engl.* 2022;399:1347-58.
131. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2021;42:1289-367.
132. Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006;333:1091.
133. Navarese EP, Gurbel PA, Andreotti F, Tantry U, Jeong YH, Kozinski M, et al. Optimal timing of coronary invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2013;158:261-70.
134. Milasinovic D, Milosevic A, Marinkovic J, Vukcevic V, Ristic A, Asanin M, et al. Timing of invasive strategy in NSTEMI-ACS patients and effect on clinical outcomes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 2015;241:48-54.
135. Kastritis DG, Siontis GCM, Kastrati A, van't Hof AWJ, Neumann FJ, Siontis KCM, et al. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2011;32:32-40.
136. Bonello L, Laine M, Puymirat E, Lemesle G, Thuny F, Paganelli F, et al. Timing of Coronary Invasive Strategy in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary

- Syndromes and Clinical Outcomes: An Updated Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2016;9:2267-76.
137. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2018;39:119-77.
138. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;67:1235-50.
139. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* 2019;40:87-165.
140. Loh JP, Tan LL, Zheng H, Lau YH, Chan SP, Tan KB, et al. First Medical Contact-to-Device Time and Heart Failure Outcomes Among Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* 2018;11:e004699.
141. Fazel R, Joseph TI, Sankardas MA, Pinto DS, Yeh RW, Kumbhani DJ, et al. Comparison of Reperfusion Strategies for ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: A Multivariate Network Meta-analysis. *J. Am. Heart Assoc.* 2020;9:e015186.

142. Gierlotka M, Gasior M, Wilczek K, Hawranek M, Szkodzinski J, Paczek P, et al. Reperfusion by primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction within 12 to 24 hours of the onset of symptoms (from a prospective national observational study [PL-ACS]). *Am. J. Cardiol.* 2011;107:501-8.
143. Roth GJ, Majerus PW. The mechanism of the effect of aspirin on human platelets. I. Acetylation of a particulate fraction protein. *J. Clin. Invest.* 1975;56:624-32.
144. Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N. Engl. J. Med.* 1994;330:1287-94.
145. O'Brien JR. Effects of salicylates on human platelets. *Lancet Lond. Engl.* 1968;1:779-83.
146. Becker RC, Vemulapalli S, Cotarlan V, Effat M. Antithrombotic Drugs. En: *Opie's Cardiovascular Drugs: A Companion to Braunwald's Heart Disease.* Elsevier Health Sciences; página 387-531.
147. Gachet C, Savi P, Ohlmann P, Maffrand JP, Jakobs KH, Cazenave JP. ADP receptor induced activation of guanine nucleotide binding proteins in rat platelet membranes--an effect selectively blocked by the thienopyridine clopidogrel. *Thromb. Haemost.* 1992;68:79-83.
148. Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, Moake JL, Bell WR, Tarantolo SR, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N. Engl. J. Med.* 2000;342:1773-7.
149. Wallentin L. P2Y(12) inhibitors: differences in properties and mechanisms of action and potential consequences for clinical use. *Eur. Heart J.* 2009;30:1964-77.
150. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2007;357:2001-15.

151. Storey RF, Husted S, Harrington RA, Heptinstall S, Wilcox RG, Peters G, et al. Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y<sub>12</sub> receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;50:1852-6.
152. Becker RC, Bassand JP, Budaj A, Wojdyla DM, James SK, Cornel JH, et al. Bleeding complications with the P2Y<sub>12</sub> receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur. Heart J.* 2011;32:2933-44.
153. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2013;369:999-1010.
154. Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wöhrle J, et al. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2019;381:1524-34.
155. Komosa A, Lesiak M, Krasieński Z, Grygier M, Siniawski A, Skorupski W, et al. Optimal Timing of P2Y<sub>12</sub> Inhibitor Loading in Patients Undergoing PCI: A Meta-Analysis. *Thromb. Haemost.* 2019;119:1000-20.
156. Dworeck C, Redfors B, Angerås O, Haraldsson I, Odenstedt J, Ioanes D, et al. Association of Pretreatment With P2Y<sub>12</sub> Receptor Antagonists Preceding Percutaneous Coronary Intervention in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes With Outcomes. *JAMA Netw. Open* 2020;3:e2018735.
157. Tarantini G, Mojoli M, Varbella F, Caporale R, Rigattieri S, Andò G, et al. Timing of Oral P2Y<sub>12</sub> Inhibitor Administration in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;76:2450-9.

158. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2009;361:1045-57.
159. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Holmes DR, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;64:e139-228.
160. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;127:e362-425.
161. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation* 2000;102:2031-7.
162. Gevaert SA, De Bacquer D, Evrard P, Convens C, Dubois P, Boland J, et al. Gender, TIMI risk score and in-hospital mortality in STEMI patients undergoing primary PCI: results from the Belgian STEMI registry. *EuroIntervention J. Eur. Collab. Work. Group Interv. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol.* 2014;9:1095-101.
163. Abelin AP, David RB, Gottschall CA, Quadros AS. Accuracy of dedicated risk scores in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in daily clinical practice. *Can. J. Cardiol.* 2014;30:125-31.

164. Lev EI, Kornowski R, Vaknin-Assa H, Porter A, Teplitsky I, Ben-Dor I, et al. Comparison of the predictive value of four different risk scores for outcomes of patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am. J. Cardiol.* 2008;102:6-11.
165. Correia LCL, Garcia G, Kalil F, Ferreira F, Carvalhal M, Oliveira R, et al. Prognostic value of TIMI score versus GRACE score in ST-segment elevation myocardial infarction. *Arq. Bras. Cardiol.* 2014;103:98-106.
166. D'Ascenzo F, Biondi-Zoccai G, Moretti C, Bollati M, Omedè P, Sciuto F, et al. TIMI, GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary Syndromes: a meta-analysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients. *Contemp. Clin. Trials* 2012;33:507-14.
167. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999;100:1593-601.
168. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1997;337:447-52.
169. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835-42.

170. Kumar D, Saghir T, Zahid M, Ashok A, Kumar M, Ali Shah A, et al. Validity of TIMI Score for Predicting 14-Day Mortality of Non-ST Elevation Myocardial Infarction Patients. *Cureus* 2021;13:e12518.
171. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation* 2009;119:1873-82.
172. Ariza-Solé A, Sánchez-Elvira G, Sánchez-Salado JC, Lorente-Tordera V, Salazar-Mendiguchía J, Sánchez-Prieto R, et al. CRUSADE bleeding risk score validation for ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Thromb. Res.* 2013;132:652-8.
173. Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, Lear P, Cabanas-Grandío P, Gironde M, Rodríguez-Cordero M, et al. Comparing the predictive validity of three contemporary bleeding risk scores in acute coronary syndrome. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care* 2012;1:222-31.
174. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Räber L, Feres F, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *The Lancet* 2017;389:1025-34.
175. Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, Normand SLT, Gershlick AH, Cohen DJ, et al. Development and Validation of a Prediction Rule for Benefit and Harm of Dual Antiplatelet Therapy Beyond 1 Year After Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA* 2016;315:1735-49.

176. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2018;39:213-60.
177. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N. Engl. J. Med.* 2001;345:494-502.
178. CURRENT-OASIS 7 Investigators, Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2010;363:930-42.
179. Galli M, Gargiulo G. Towards a personalized selection of antithrombotic agents in patients undergoing PCI: the role of clinical presentation in tools for risk assessment. *J. Thromb. Thrombolysis* 2022;53:495-8.
180. Angiolillo DJ, Galli M, Collet JP, Kastrati A, O'Donoghue ML. Antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention J. Eur. Collab. Work. Group Interv. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol.* 2022;17:e1371-96.
181. Giustino G, Chieffo A, Palmerini T, Valgimigli M, Feres F, Abizaid A, et al. Efficacy and Safety of Dual Antiplatelet Therapy After Complex PCI. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;68:1851-64.
182. Galli M, Andreotti F, D'Amario D, Vergallo R, Vescovo GM, Giraldi L, et al. Antithrombotic therapy in the early phase of non-ST-elevation acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* 2020;6:43-56.

183. Capodanno D, Bhatt DL, Gibson CM, James S, Kimura T, Mehran R, et al. Bleeding avoidance strategies in percutaneous coronary intervention. *Nat. Rev. Cardiol.* 2022;19:117-32.
184. Degli Esposti L, Perrone V, Veronesi C, Buda S, Rossini R, a LHUs Group. Long-Term Use of Antiplatelet Therapy in Real-World Patients with Acute Myocardial Infarction: Insights from the PIPER Study. *TH Open Companion J. Thromb. Haemost.* 2018;2:e437-44.
185. Bonanad C, Raposeiras-Roubin S, García-Blas S, Núñez-Gil I, Vergara-Uzcategui C, Díez-Villanueva P, et al. Evaluation of the Use of Dual Antiplatelet Therapy beyond the First Year after Acute Coronary Syndrome. *J. Clin. Med.* 2022;11:1680.
186. Wang HY, Gao RL, Xu B, Yang YJ, Yin D, Wang Y, et al. Benefit-risk profile of extended dual antiplatelet therapy beyond 1 year in patients with high risk of ischemic or bleeding events after PCI. *Platelets* 2021;32:533-41.
187. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, et al. Twelve or 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stents. *N. Engl. J. Med.* 2014;371:2155-66.
188. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2015;372:1791-800.
189. Buccheri S, Capodanno D, James S, Angiolillo DJ. Bleeding after antiplatelet therapy for the treatment of acute coronary syndromes: a review of the evidence and evolving paradigms. *Expert Opin. Drug Saf.* 2019;18:1171-89.
190. Urban P, Mehran R, Colleran R, Angiolillo DJ, Byrne RA, Capodanno D, et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary

- intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. *Eur. Heart J.* 2019;40:2632-53.
191. Hahn JY, Song YB, Oh JH, Cho DK, Lee JB, Doh JH, et al. 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Lond. Engl.* 2018;391:1274-84.
192. Angiolillo DJ, Rollini F, Storey RF, Bhatt DL, James S, Schneider DJ, et al. International Expert Consensus on Switching Platelet P2Y<sub>12</sub> Receptor-Inhibiting Therapies. *Circulation* 2017;136:1955-75.
193. Notarangelo FM, Maglietta G, Bevilacqua P, Cereda M, Merlini PA, Villani GQ, et al. Pharmacogenomic Approach to Selecting Antiplatelet Therapy in Patients With Acute Coronary Syndromes: The PHARMCLO Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;71:1869-77.
194. Zheng YY, Wu TT, Yang Y, Hou XG, Gao Y, Chen Y, et al. Personalized antiplatelet therapy guided by a novel detection of platelet aggregation function in stable coronary artery disease patients undergoing percutaneous coronary intervention: a randomized controlled clinical trial. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* 2020;6:211-21.
195. Pereira NL, Farkouh ME, So D, Lennon R, Geller N, Mathew V, et al. Effect of Genotype-Guided Oral P2Y<sub>12</sub> Inhibitor Selection vs Conventional Clopidogrel Therapy on Ischemic Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention: The TAILOR-PCI Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;324:761-71.
196. Galli M, Benenati S, Capodanno D, Franchi F, Rollini F, D'Amario D, et al. Guided versus standard antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous

- coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond. Engl.* 2021;397:1470-83.
197. Galli M, Benenati S, Franchi F, Rollini F, Capodanno D, Biondi-Zoccai G, et al. Comparative effects of guided vs. potent P2Y12 inhibitor therapy in acute coronary syndrome: a network meta-analysis of 61 898 patients from 15 randomized trials. *Eur. Heart J.* 2022;43:959-67.
198. De Luca L, D'Ascenzo F, Musumeci G, Saia F, Parodi G, Varbella F, et al. Incidence and outcome of switching of oral platelet P2Y12 receptor inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: the SCOPE registry. *EuroIntervention J. Eur. Collab. Work. Group Interv. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol.* 2017;13:459-66.
199. Tavenier AH, Mehran R, Chiarito M, Cao D, Pivato CA, Nicolas J, et al. Guided and unguided de-escalation from potent P2Y12 inhibitors among patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* 2022;8:492-502.
200. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation* 2011;123:2736-47.
201. Mehta SR, Bainey KR, Cantor WJ, Lordkipanidzé M, Marquis-Gravel G, Robinson SD, et al. 2018 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Association of Interventional Cardiology Focused Update of the Guidelines for the Use of Antiplatelet Therapy. *Can. J. Cardiol.* 2018;34:214-33.
202. Lip GYH, Collet JP, Haude M, Byrne R, Chung EH, Fauchier L, et al. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in

- atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *EP Eur.* 2019;21:192-3.
203. Bhatt DL, Steg PG, Mehta SR, Leiter LA, Simon T, Fox K, et al. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS-PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet Lond. Engl.* 2019;394:1169-80.
204. Bergmark BA, Bhatt DL, Steg PG, Budaj A, Storey RF, Gurm Y, et al. Long-Term Ticagrelor in Patients With Prior Coronary Stenting in the PEGASUS-TIMI 54 Trial. *J. Am. Heart Assoc.* 2021;10:e020446.
205. Valgimigli M, Campo G, Monti M, Vranckx P, Percoco G, Tumscitz C, et al. Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation* 2012;125:2015-26.
206. Collet JP, Silvain J, Barthélémy O, Rangé G, Cayla G, Van Belle E, et al. Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARCTIC-Interruption): a randomised trial. *Lancet Lond. Engl.* 2014;384:1577-85.
207. Costa F, Vranckx P, Leonardi S, Moscarella E, Ando G, Calabro P, et al. Impact of clinical presentation on ischaemic and bleeding outcomes in patients receiving

- 6- or 24-month duration of dual-antiplatelet therapy after stent implantation: a pre-specified analysis from the PRODIGY (Prolonging Dual-Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia) trial. *Eur. Heart J.* 2015;36:1242-51.
208. Lee CW, Ahn JM, Park DW, Kang SJ, Lee SW, Kim YH, et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2014;129:304-12.
209. Gilard M, Barragan P, Noryani AAL, Noor HA, Majwal T, Hovasse T, et al. 6- versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients nonresistant to aspirin: the randomized, multicenter ITALIC trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015;65:777-86.
210. Helft G, Steg PG, Le Feuvre C, Georges JL, Carrie D, Dreyfus X, et al. Stopping or continuing clopidogrel 12 months after drug-eluting stent placement: the OPTIDUAL randomized trial. *Eur. Heart J.* 2016;37:365-74.
211. Yeh RW, Kereiakes DJ, Steg PG, Windecker S, Rinaldi MJ, Gershlick AH, et al. Benefits and Risks of Extended Duration Dual Antiplatelet Therapy After PCI in Patients With and Without Acute Myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015;65:2211-21.
212. Wimmer NJ, Dufour AB, Cho K, Gagnon DR, Quach L, Ly S, et al. Long-term outcomes in patients with acute coronary syndromes related to prolonging dual antiplatelet therapy more than 12 months after coronary stenting. *Catheter. Cardiovasc. Interv. Off. J. Soc. Card. Angiogr. Interv.* 2017;89:1176-84.
213. Christensen DM, Schjerning AM, Sindet-Pedersen C, Lamberts M, Olesen JB, Barcella CA, et al. Outcomes of prolonged dual anti-platelet therapy in patients

- with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: A nationwide registry-based study. *Am. Heart J.* 2022;245:81-9.
214. Xu J, Song Y, Gao Z, Jiang P, Liu R, Wang H, et al. Long-term outcomes of extending dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation for acute coronary syndrome: a large single-center study. *Platelets* 2020;31:869-76.
215. Xu JJ, Jia S da, Jiang L, Song Y, Zhu P, Yuan DS, et al. Prolonged dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation improves long-term prognosis for acute coronary syndrome: five-year results from a large cohort study. *World J. Emerg. Med.* 2023;14:25-30.
216. Zhang Y, Chu C, Zhong Z, Luo YB, Ning FF, Guo N. Prolonged dual antiplatelet therapy for Chinese ACS patients undergoing emergency PCI with drug-eluting stents: Benefits and risks. *Front. Cardiovasc. Med.* 2023;10:1080673.
217. Verdoia M, Khedi E, Ceccon C, Suryapranata H, De Luca G. Duration of dual antiplatelet therapy and outcome in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous revascularization: A meta-analysis of 11 randomized trials. *Int. J. Cardiol.* 2018;264:30-8.
218. Tizón-Marcos H, Toloba A, Subirana Cachinero I, Elosua R, Sionis A, Fernández-Avilés F, et al. Long-term outcomes of extended DAPT in a real-life cohort of consecutive STEMI patients. *Rev. Espanola Cardiol. Engl. Ed* 2022;S1885-5857(22)00324-3.
219. Wang HY, Dou KF, Wang Y, Yin D, Xu B, Gao RL. Benefit-Risk Profile of DAPT Continuation Beyond 1 Year after PCI in Patients with High Thrombotic Risk Features as Endorsed by 2018 ESC/EACTS Myocardial Revascularization Guideline. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2020;34:663-75.

220. Kinlay S, Young MM, Sherrod R, Gagnon DR. Long-Term Outcomes and Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Coronary Intervention With Second-Generation Drug-Eluting Stents: The Veterans Affairs Extended DAPT Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2023;12:e027055.
221. Cho S, Kang DY, Kim JS, Park DW, Kim IS, Kang TS, et al. Dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention for left main coronary artery disease. *Rev. Espanola Cardiol. Engl. Ed* 2023;76:245-52.
222. Cirillo P, DI Serafino L, Gamra H, Zimarino M, Barbato E, Briguori C, et al. Impact of dual antiplatelet therapy duration on clinical outcome after coronary bifurcation stenting: results from the EuroBifurcation Club registry. *Panminerva Med.* 2023;65:1-12.
223. Russo JJ, Yan AT, Pocock SJ, Brieger D, Owen R, Sundell KA, et al. Determinants of long-term dual antiplatelet therapy use in post myocardial infarction patients: Insights from the TIGRIS registry. *J. Cardiol.* 2022;79:522-9.
224. Choi KH, Song YB, Lee JM, Park TK, Yang JH, Choi JH, et al. Clinical Usefulness of PRECISE-DAPT Score for Predicting Bleeding Events in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: An Analysis From the SMART-DATE Randomized Trial. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2020;13:e008530.
225. Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, Cobas-Paz R, Caneiro-Queija B, Martínez-Reglero C, Rodríguez-Rodríguez JM, et al. Assessing the performance of the PRECISE-DAPT and PARIS risk scores for predicting one-year out-of-hospital bleeding in acute coronary syndrome patients. *EuroIntervention J. Eur. Collab. Work. Group Interv. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol.* 2018;13:1914-22.

226. Choi SY, Kim MH, Cho YR, Sung Park J, Min Lee K, Park TH, et al. Performance of PRECISE-DAPT Score for Predicting Bleeding Complication During Dual Antiplatelet Therapy. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2018;11:e006837.
227. Kawashima H, Gao C, Takahashi K, Tomaniak M, Ono M, Hara H, et al. Comparative Assessment of Predictive Performance of PRECISE-DAPT, CRUSADE, and ACUITY Scores in Risk Stratifying 30-Day Bleeding Events. *Thromb. Haemost.* 2020;120:1087-95.
228. Gragnano F, Heg D, Franzone A, McFadden EP, Leonardi S, Piccolo R, et al. PRECISE-DAPT score for bleeding risk prediction in patients on dual or single antiplatelet regimens: insights from the GLOBAL LEADERS and GLASSY. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* 2022;8:28-38.
229. Morici N, Tavecchia GA, Antolini L, Caporale MR, Cantoni S, Bertuccio P, et al. Use of PRECISE-DAPT Score and Admission Platelet Count to Predict Mortality Risk in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Angiology* 2019;70:867-77.
230. Montalto C, Crimi G, Morici N, Piatti L, Grosseto D, Sganzerla P, et al. Bleeding risk prediction in elderly patients managed invasively for acute coronary syndromes: External validation of the PRECISE-DAPT and PARIS scores. *Int. J. Cardiol.* 2021;328:22-8.
231. Pavasini R, Maietti E, Tonet E, Bugani G, Tebaldi M, Biscaglia S, et al. Bleeding Risk Scores and Scales of Frailty for the Prediction of Haemorrhagic Events in Older Adults with Acute Coronary Syndrome: Insights from the FRASER study. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2019;33:523-32.
232. Boudreau R, Fu AYN, Barry QS, Clifford CR, Chow A, Tran U, et al. Outcomes in Patients Stratified by PRECISE-DAPT Versus DAPT Scores After Percutaneous Coronary Interventions. *Am. J. Cardiol.* 2021;161:19-25.

233. Celik A, Esin FK, Emren SV, Kiris T, Karaca M. The Clinical Value of the Predicting Bleeding Complications in Patients Undergoing Stent Implantation and Subsequent Dual Antiplatelet Therapy Score in Predicting Long-Term Major Adverse Cardiovascular And Cerebrovascular Events and Major Bleeding in Acute Coronary Syndrome Patients Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention. *Angiology* 2022;33197221127073.
234. Jang JY, Lee BK, Kim JS, Shin DH, Hong SJ, Ahn CM, et al. Efficacy and Safety of Guideline-Recommended Risk Score-Directed Dual Antiplatelet Therapy After 2nd-Generation Drug-Eluting Stents. *Circ. J. Off. J. Jpn. Circ. Soc.* 2020;84:161-8.
235. Marquis-Gravel G, Neely ML, Valgimigli M, Costa F, Van Klaveren D, Altner R, et al. Long-Term Bleeding Risk Prediction with Dual Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndromes Treated Without Revascularization. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* 2020;13:e006582.
236. Stefanescu Schmidt AC, Kereiakes DJ, Cutlip DE, Yeh RW, D'Agostino RB, Massaro JM, et al. Myocardial Infarction Risk After Discontinuation of Thienopyridine Therapy in the Randomized DAPT Study (Dual Antiplatelet Therapy). *Circulation* 2017;135:1720-32.
237. Brener SJ, Kirtane AJ, Rinaldi MJ, Stuckey TD, Witzenbichler B, Weisz G, et al. Prediction of Ischemic and Bleeding Events Using the Dual Antiplatelet Therapy Score in an Unrestricted Percutaneous Coronary Intervention Population. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2018;11:e006853.
238. Yoshikawa Y, Shiomi H, Watanabe H, Natsuaki M, Kondo H, Tamura T, et al. Validating Utility of Dual Antiplatelet Therapy Score in a Large Pooled Cohort

- From 3 Japanese Percutaneous Coronary Intervention Studies. *Circulation* 2018;137:551-62.
239. Harada Y, Michel J, Lohaus R, Mayer K, Emmer R, Lahmann AL, et al. Validation of the DAPT score in patients randomized to 6 or 12 months clopidogrel after predominantly second-generation drug-eluting stents. *Thromb. Haemost.* 2017;117:1989-99.
240. Ueda P, Jernberg T, James S, Alfredsson J, Erlinge D, Omerovic E, et al. External Validation of the DAPT Score in a Nationwide Population. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;72:1069-78.
241. Long T, Peng L, Li F, Xia K, Jing R, Liu X, et al. Correlations of DAPT score and PRECISE-DAPT score with the extent of coronary stenosis in acute coronary syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e12531.
242. Butala NM, Faridi KF, Tamez H, Strom JB, Song Y, Shen C, et al. Estimation of DAPT Study Treatment Effects in Contemporary Clinical Practice: Findings From the EXTEND-DAPT Study. *Circulation* 2022;145:97-106.
243. Gwon HC, Hahn JY, Park KW, Song YB, Chae IH, Lim DS, et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation* 2012;125:505-13.
244. Colombo A, Chieffo A, Frasheri A, Garbo R, Masotti-Centol M, Salvatella N, et al. Second-generation drug-eluting stent implantation followed by 6- versus 12-month dual antiplatelet therapy: the SECURITY randomized clinical trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;64:2086-97.
245. Schulz-Schüpke S, Byrne RA, Ten Berg JM, Neumann FJ, Han Y, Adriaenssens T, et al. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs.

- 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur. Heart J.* 2015;36:1252-63.
246. Han Y, Xu B, Xu K, Guan C, Jing Q, Zheng Q, et al. Six Versus 12 Months of Dual Antiplatelet Therapy After Implantation of Biodegradable Polymer Sirolimus-Eluting Stent: Randomized Substudy of the I-LOVE-IT 2 Trial. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2016;9:e003145.
247. Nakamura M, Iijima R, Ako J, Shinke T, Okada H, Ito Y, et al. Dual Antiplatelet Therapy for 6 Versus 18 Months After Biodegradable Polymer Drug-Eluting Stent Implantation. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2017;10:1189-98.
248. Kedhi E, Fabris E, van der Ent M, Buszman P, von Birgelen C, Roolvink V, et al. Six months versus 12 months dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in ST-elevation myocardial infarction (DAPT-STEMI): randomised, multicentre, non-inferiority trial. *BMJ* 2018;363:k3793.
249. Lee BK, Kim JS, Lee OH, Min PK, Yoon YW, Hong BK, et al. Safety of six-month dual antiplatelet therapy after second-generation drug-eluting stent implantation: OPTIMA-C Randomised Clinical Trial and OCT Substudy. *EuroIntervention J. Eur. Collab. Work. Group Interv. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol.* 2018;13:1923-30.
250. Kim BK, Hong MK, Shin DH, Nam CM, Kim JS, Ko YG, et al. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012;60:1340-8.
251. Feres F, Costa RA, Abizaid A, Leon MB, Marin-Neto JA, Botelho RV, et al. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA* 2013;310:2510-22.

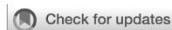
252. De Luca G, Damen SA, Camaro C, Benit E, Verdoia M, Rasoul S, et al. Final results of the randomised evaluation of short-term dual antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome treated with a new-generation stent (REDUCE trial). *EuroIntervention J. Eur. Collab. Work. Group Interv. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol.* 2019;15:e990-8.
253. Hong SJ, Kim JS, Hong SJ, Lim DS, Lee SY, Yun KH, et al. 1-Month Dual-Antiplatelet Therapy Followed by Aspirin Monotherapy After Polymer-Free Drug-Coated Stent Implantation: One-Month DAPT Trial. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2021;14:1801-11.
254. Valgimigli M, Frigoli E, Heg D, Tijssen J, Jüni P, Vranckx P, et al. Dual Antiplatelet Therapy after PCI in Patients at High Bleeding Risk. *N. Engl. J. Med.* 2021;385:1643-55.
255. Palmerini T, Della Riva D, Benedetto U, Bacchi Reggiani L, Feres F, Abizaid A, et al. Three, six, or twelve months of dual antiplatelet therapy after DES implantation in patients with or without acute coronary syndromes: an individual patient data pairwise and network meta-analysis of six randomized trials and 11 473 patients. *Eur. Heart J.* 2017;38:1034-43.
256. Laudani C, Greco A, Occhipinti G, Ingala S, Calderone D, Scalia L, et al. Short Duration of DAPT Versus De-Escalation After Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndromes. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2022;15:268-77.
257. D C, K H, R M, Gyh L, Dp F, Cb G, et al. Management of Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation Patients Undergoing PCI: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol.* [Internet] 2019 [citado 2023 abr 26];74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31272556/>

258. Franchi F, Rollini F, Garcia E, Rivas Rios J, Rivas A, Agarwal M, et al. Effects of Edoxaban on the Cellular and Protein Phase of Coagulation in Patients with Coronary Artery Disease on Dual Antiplatelet Therapy with Aspirin and Clopidogrel: Results of the EDOX-APT Study. *Thromb. Haemost.* 2020;120:83-93.
259. Perzborn E, Heitmeier S, Laux V. Effects of Rivaroxaban on Platelet Activation and Platelet-Coagulation Pathway Interaction: In Vitro and In Vivo Studies. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2015;20:554-62.
260. Becker EM, Perzborn E, Klipp A, Lückner C, Bütehörn U, Kast R, et al. Effects of rivaroxaban, acetylsalicylic acid and clopidogrel as monotherapy and in combination in a porcine model of stent thrombosis. *J. Thromb. Haemost. JTH* 2012;10:2470-80.
261. Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA, Kelder JC, De Smet BJGL, Herrman JP, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Lond. Engl.* 2013;381:1107-15.
262. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N. Engl. J. Med.* 2016;375:2423-34.
263. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2017;377:1513-24.
264. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2019;380:1509-24.

265. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, Tijssen J, Lewalter T, Gargiulo G, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Lond. Engl.* 2019;394:1335-43.
266. Angiolillo DJ, Bhatt DL, Cannon CP, Eikelboom JW, Gibson CM, Goodman SG, et al. Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Oral Anticoagulation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A North American Perspective: 2021 Update. *Circulation* 2021;143:583-96.
267. Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, Hamm C, Steg PG, Heg D, et al. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet Lond. Engl.* 2018;392:940-9.
268. Mehran R, Baber U, Sharma SK, Cohen DJ, Angiolillo DJ, Briguori C, et al. Ticagrelor with or without Aspirin in High-Risk Patients after PCI. *N. Engl. J. Med.* 2019;381:2032-42.
269. Angiolillo DJ, Baber U, Sartori S, Briguori C, Dangas G, Cohen DJ, et al. Ticagrelor With or Without Aspirin in High-Risk Patients With Diabetes Mellitus Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;75:2403-13.
270. Dangas G, Baber U, Sharma S, Giustino G, Mehta S, Cohen DJ, et al. Ticagrelor With or Without Aspirin After Complex PCI. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;75:2414-24.

271. Baber U, Dangas G, Angiolillo DJ, Cohen DJ, Sharma SK, Nicolas J, et al. Ticagrelor alone vs. ticagrelor plus aspirin following percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: TWILIGHT-ACS. *Eur. Heart J.* 2020;41:3533-45.
272. Kim BK, Hong SJ, Cho YH, Yun KH, Kim YH, Suh Y, et al. Effect of Ticagrelor Monotherapy vs Ticagrelor With Aspirin on Major Bleeding and Cardiovascular Events in Patients With Acute Coronary Syndrome: The TICO Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;323:2407-16.
273. Watanabe H, Morimoto T, Natsuaki M, Yamamoto K, Obayashi Y, Ogita M, et al. Comparison of Clopidogrel Monotherapy After 1 to 2 Months of Dual Antiplatelet Therapy With 12 Months of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Acute Coronary Syndrome: The STOPDAPT-2 ACS Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2022;7:407-17.
274. Patrono C, García Rodríguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N. Engl. J. Med.* 2005;353:2373-83.
275. Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, Lincoff AM, Kereiakes DJ, Costa F, et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur. Heart J.* 2016;37:390-9.
276. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N. Engl. J. Med.* 2017;377:1319-30.

## **9. ANEXOS**



## OPEN ACCESS

## EDITED BY

Alessandro Sciahbasi,  
Sandro Pertini Hospital, Italy

## REVIEWED BY

Simona Minardi,  
University of L'Aquila, Italy  
Mingyou Zhang,  
First Affiliated Hospital of Jilin University, China

## \*CORRESPONDENCE

Iván J. Núñez  
✉ [ibnsky@yahoo.es](mailto:ibnsky@yahoo.es)

## SPECIALTY SECTION

This article was submitted to Coronary Artery Disease, a section of the journal Frontiers in Cardiovascular Medicine

RECEIVED 03 February 2023

ACCEPTED 22 March 2023

PUBLISHED 06 April 2023

## CITATION

Vergara-Uzcategui CE, Moreno VH, Hennessey B, Sánchez-del-Hoyo R, Donis JH, Gonzalez-Rojas J, Salinas P, Nombela-Franco L, Gonzalo N, Jimenez-Quevedo P, Mejia-Renteria H, Escaned J, Fernández Ortiz A, Macaya Miguel C and Núñez-Gil IJ (2023) Duration and clinical outcomes of dual antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome: A multicentre "real-world practice" registry-based study. *Front. Cardiovasc. Med.* 10:1158466. doi: 10.3389/fcvm.2023.1158466

## COPYRIGHT

© 2023 Vergara-Uzcategui, Moreno, Hennessey, Sánchez-del-Hoyo, Donis, Gonzalez-Rojas, Salinas, Nombela-Franco, Gonzalo, Jimenez-Quevedo, Mejia-Renteria, Escaned, Fernández Ortiz, Macaya Miguel and Núñez-Gil. This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

# Duration and clinical outcomes of dual antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome: A multicentre "real-world practice" registry-based study

Carlos E. Vergara-Uzcategui<sup>1,2</sup>, Víctor H. Moreno<sup>1</sup>, Breda Hennessey<sup>1,2</sup>, Rafael Sánchez-del-Hoyo<sup>3</sup>, José H. Donis<sup>4</sup>, Jorgelys Gonzalez-Rojas<sup>4</sup>, Pablo Salinas<sup>1</sup>, Luis Nombela-Franco<sup>1</sup>, Nieves Gonzalo<sup>1</sup>, Pilar Jimenez-Quevedo<sup>1</sup>, Hernán Mejia-Renteria<sup>1</sup>, Javier Escaned<sup>1,2</sup>, Antonio Fernández Ortiz<sup>1,2</sup>, Carlos Macaya Miguel<sup>1,2</sup> and Iván J. Núñez-Gil<sup>1,2,5\*</sup><sup>1</sup>Cardiovascular Institute, Hospital Clínico San Carlos, IdISSC, Madrid, Spain, <sup>2</sup>Faculty of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain, <sup>3</sup>Research methodological support unit and Preventive Department, Hospital Clínico San Carlos, IdISSC, Madrid, Spain, <sup>4</sup>Faculty of Medicine, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela, <sup>5</sup>Faculty of Biomedical and Health Sciences, Universidad Europea de Madrid, Villaviciosa de Odón, Spain**Background:** The optimal duration of dual antiplatelet therapy (DAPT) ought to be determined taking into account individual ischaemic or bleeding events risks. To date, studies have provided inconclusive evidence on the effects of prolonged DAPT. We sought to evaluate the long-term outcomes of this strategy following percutaneous revascularization in the context of acute coronary syndrome (ACS).**Methods:** Retrospectively from four centers in Madrid, we identified 750 consecutive ACS patients, divided in two groups of DAPT duration: <13 months and >13 months, with a mean follow-up of 48 months.**Results:** Patients with DAPT > 13 months had a higher non-adjusted incidence of Major Adverse Cardiovascular Events (11.6% vs. 17.3%) and new revascularization (3.7% vs. 8.7%). Differences in all-cause death, cardiac death, myocardial infarction, stent thrombosis and stroke were non-significant. There was no difference in the incidence of major bleeding (7.4% vs. 6.3%). Multivariable Cox regression analysis showed that the independent risk predictors of MACE were age (HR: 1.04, 95% CI: 1.02–1.06,  $p < 0.001$ ) and multivessel disease (HR: 2.29, 95% CI: 1.32–3.95,  $p = 0.003$ ), whereas the independent protective predictor was normal hemoglobin (HR: 0.88, 95% CI: 0.78–0.98,  $p = 0.022$ ).**Conclusions:** In this real-world registry cohort of ACS patients treated with PCI and 1 year of DAPT in Spain, we report a trend of increased rate of MACE and new revascularization not associated with TVR in patients with longer DAPT. Our findings support the need for future randomized controlled trials to confirm or refute these results.

## KEYWORDS

dual antiplatelet therapy, duration, outcomes, acute coronary syndrome, percutaneous coronary intervention

## Introduction

The optimal duration of dual antiplatelet therapy (DAPT) in patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) for acute coronary syndrome (ACS) is still being investigated. DAPT duration ought to be determined based on the patient characteristics, the association with ischaemic or bleeding events risks and the procedural characteristics which includes type of lesion, stent type and length and the use of intravascular imaging to optimise the procedural result (1–4). Studies reporting optimal DAPT duration provide inconclusive evidence on the effect of the prolonged DAPT strategy on all-cause mortality, although some reports show a trend towards an increased risk (5). Furthermore, real-world experience data on the type, duration, rate, and predictors of long-term DAPT indication are lacking and, in some cases, controversial (6).

Patients with ACS, are thought to be at a higher risk of ischaemic events, and benefit from a longer duration of DAPT (1). The most significant risk period for ischaemic events is during the first year following an ACS, during which the current guidelines recommend 12 months of DAPT for patients with a lower bleeding risk. It is known that cardiac or cerebrovascular ischaemic events, such as cardiac death, myocardial infarction (MI), or stroke, that are unrelated to the treated culprit lesion can occur as well beyond 12 months, and there remains a residual risk of these events (about 20%) during the first four years of follow-up after ACS, despite successful PCI revascularization (7–9).

An individualized approach, relying on current clinical guidelines, and applying the appropriate risk scores is needed when deciding on the need for prolonged DAPT. Clinicians are best placed in identifying patients at higher risk of ischaemic events and a low bleeding risk (10, 11).

This study aimed to evaluate the long-term outcomes of extended DAPT therapy following PCI in the context of ACS in real-world practice.

## Methods

### Study design

The study is a retrospective, observational cohort conducted in four hospitals in Madrid, Spain, evaluating patients with ACS, including ST-elevation myocardial infarction (STEMI), non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI) and unstable angina (UA), treated with PCI, and discharged home between January 1, 2017 and December 31, 2018. DAPT with aspirin and either ticagrelor, prasugrel, or clopidogrel was assessed.

### Outcomes and definitions

The primary outcome was a combination of Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) and major bleeding events. MACE

was defined as a composite of all-cause mortality, non-fatal MI, stent thrombosis and ischaemic stroke. Major bleeding was defined according to the Bleeding Academic Research Consortium (BARC) type 2, 3, or 5 bleeding definitions (12). Secondary outcomes were each component of the composite outcome of MACE: readmission due to angina, new revascularization, target vessel revascularization (TVR), readmission for bleeding and major bleeding and cardiovascular mortality.

TVR was defined as repeated revascularization by PCI or surgery of the target vessel. Myocardial Infarction was defined according to the fourth universal definition of myocardial infarction (13). The definition of duration of DAPT was the length of time between the date of the index PCI procedure and DAPT discontinuation. Patients were classified into two groups according to DAPT duration:  $\leq 13$  months and  $>13$  months (since not all the patients had a follow-up visit at exactly 12 months after PCI).

### Study population

The study population was comprised of consecutive patients with DAPT beyond one year following an ACS that was revascularized with stent implantation during the PCI. Inclusion criteria were patients who were discharged following an ACS when they presented obstructive coronary artery disease (defined as stenosis 50% of the left main coronary artery and 70% of any other artery, or invasive evidence of ischemia) diagnosed on the coronary angiography at admission, underwent to PCI with stent implantation, treatment at discharge with DAPT, and survival  $>1$  year after the initial event.

We excluded patients with previous indication for oral anticoagulation (OAC), triple therapy on discharge or indication of OAC during the follow-up, patients with in-hospital mortality or within the first year after index PCI, those with other needs to stop DAPT before 1 year (blood transfusion, urgent surgery or major surgery, oncological pathology that predisposes to a high risk of bleeding). Patients with events as new MI, new revascularization, or major bleeding before 1 year from the index ACS were excluded.

### Study variables and follow-up

For each patient the following information was recorded: demographic, clinical examination findings, laboratory, risk factor assessment, characteristics of coronary disease, treatment at discharge and any history of bleeding. With regards to coronary artery disease, disease of the left main coronary artery (LMCA), proximal left anterior descending artery (LAD), or multivessel disease (MVD) (i.e., at least two coronary territories affected) was documented. The time of DAPT discontinuation was registered during the maximum follow-up period. The documentation of events during follow-up was obtained through an electronic medical record. The ischaemic and bleeding risk profile was assessed during the admission using the following

scores: PRECISE-DAPT score (14), DAPT score (15), GRACE score (16) and CRUSADE score (17).

## Data sources

All the variables used in this analysis were obtained from a hospital electronic information system from the Autonomous Community of Madrid containing medical, administrative and laboratory data stored for anonymous data management under the applicable state legislation.

## Statistical analysis

Qualitative variables are presented with their frequency distribution. Quantitative variables are summarized with their mean and standard deviation (SD). Quantitative variables that show a skewed distribution are summarized with the median and the interquartile range (IQR). The  $\chi^2$  test or Fisher's exact test was obtained for the comparison of qualitative variables, if necessary. Mean comparisons between the group  $\leq 13$  months and  $>13$  months were analysed using Student's *t*-test if the variables follow a normal distribution or using the non-parametric Mann–Whitney *U* test for asymmetric variables. Survival curves were calculated using Kaplan–Meier estimates and compared with the log-rank test. To obtain the crude effect and to adjust for the significant variables of the group of  $\leq 13$  months and  $>13$  months on the different definitions of event, Cox regression models were acquired. Rate ratios (Hazard Ratio) are presented as a measure of effect with their corresponding 95% confidence intervals (CI). For all tests, a significance value of 5% was demonstrated. Data processing and analysis were performed using the statistical software IBM SPSS Statistics v.26. The graphics were made using the R Studio v.3.6.0 program.

## Results

From a total of 1,288 consecutive ACS patients treated with stent between January 2017 and December 2018, were included 750 patients with complete follow-up (mean follow-up 48 months), 542 patients received DAPT up to 13 months (72.3%). Mean DAPT duration was 370,6 days for  $\leq 13$  months group and 765,7 days for  $\geq 13$  months group. **Figure 1** summarizes the study flow. Excluded patients comprised 58 with in-hospital mortality or within the first year, 235 with indication of OAC, 137 with cardiovascular or cerebrovascular events the first year, and 113 with other indication to stop DAPT or loss of follow-up. Demographic and clinical characteristics are shown in **Table 1**. Baseline characteristics were similar between the two groups. However, the prevalence of previous coronary artery disease (CAD) was higher in patients with  $>13$  months of DAPT, having a higher percentage of prior MI and prior PCI or coronary artery bypass graft (CABG). Male sex was higher in the group with  $\leq 13$  months of DAPT. LMCA stenosis at presentation and multivessel

disease were higher in patients who received extended DAPT  $> 13$  months.

During follow-up, patients in the group of DAPT  $> 13$  months had a higher non-adjusted incidence of MACE (11.6% vs. 17.3%,  $p = 0.040$ ) and new revascularization (3.7% vs. 8.7%,  $p = 0.006$ ). Differences in all-cause death ( $p = 0.593$ ), cardiac death ( $p = 1.000$ ), and ischaemic events such as myocardial infarction ( $p = 0.163$ ), stent thrombosis ( $p = 0.356$ ) and stroke ( $p = 0.097$ ) were non-significant (**Table 2**). There was no difference between groups in terms of incidence of bleeding events, as shown in **Table 2**. Kaplan–Meier estimates showed the same trend (**Figure 2**).

Cox proportional hazard model for clinical events showed that patients with DAPT longer than 13 months displayed a higher risk of new revascularization over the observed time (**Table 3**).

Univariate Cox regression analysis for MACE is shown in **Table 4**, showing that the risk factors for MACE were DAPT  $> 13$  months, age, hypertension, diabetes, prior PCI, LM stenosis, multivessel disease, PRECISE-DAPT score, CRUSADE score and GRACE score. The protective factor for MACE was normal haemoglobin (HR: 0.77, 95% CI: 0.70–0.85,  $p < 0.001$ ).

Multivariable Cox regression analysis showed that the independent risk predictors of MACE were age (HR: 1.04, 95% CI: 1.02–1.06,  $p < 0.001$ ) and multivessel disease (HR: 2.29, 95% CI: 1.32–3.95,  $p = 0.003$ ), whereas the independent protective predictor was normal haemoglobin (HR: 0.88, 95% CI: 0.78–0.98,  $p = 0.022$ ) (**Table 4**).

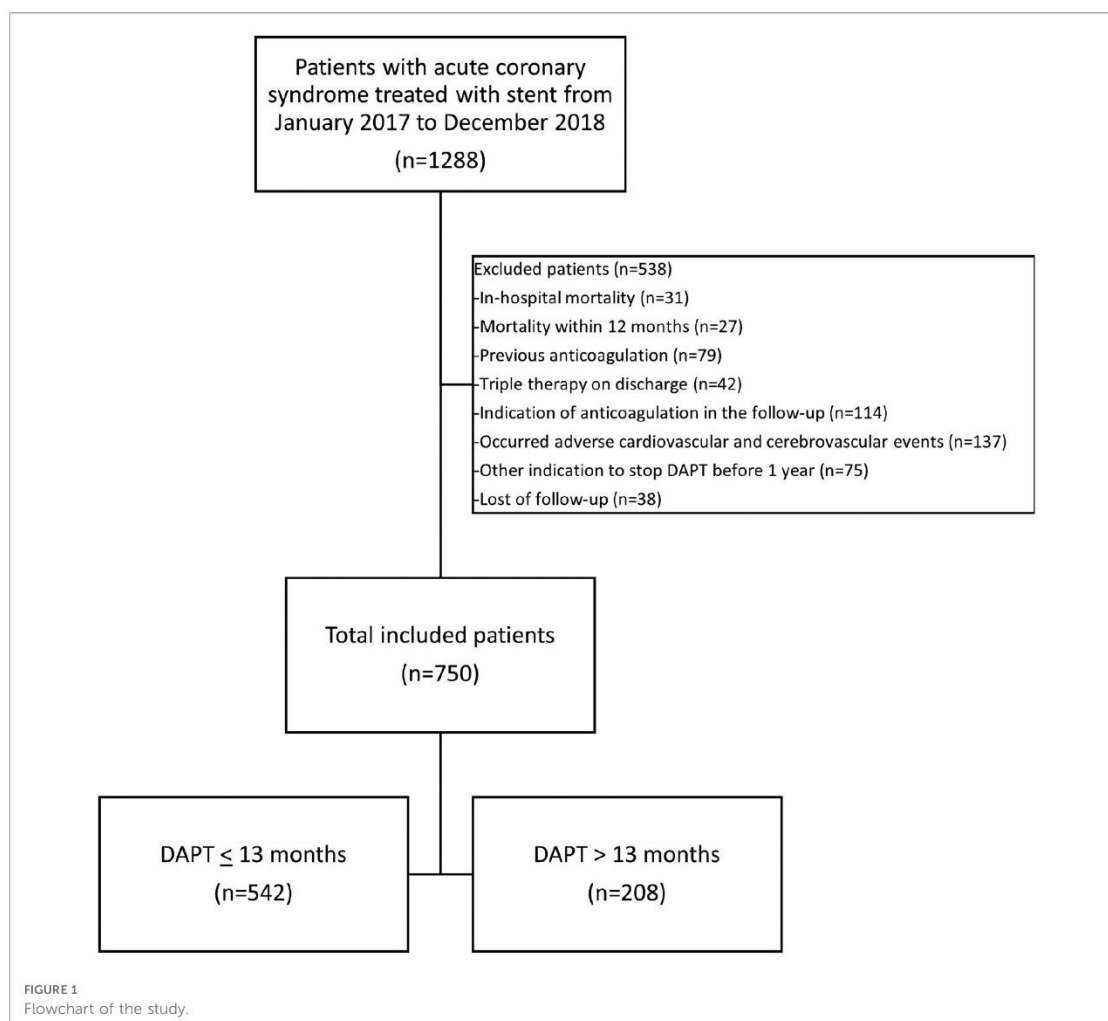
The ischaemic and bleeding risk profiles of our patients, assessed during the admission with the PRECISE-DAPT score (14), DAPT score (15), GRACE score (16) and CRUSADE score (17), were similar in both groups, with the exception of CRUSADE score and PRECISE-DAPT score (**Table 1**), with higher scores with prolonged therapy.

## Discussion

In this “real-world practice” registry of patients treated with PCI in the context of an ACS, who survived the first year uneventfully following the initial presentation, we analysed the DAPT duration pattern beyond one year with a mean follow-up time of 48 months. Our main findings were an increase in long-term MACE and new revascularization, without clear differences in other ischaemic events, mortality events, or bleeding events in the  $>13$  months DAPT cohort.

These higher event rates may be explained by the fact that in the group that extended the DAPT  $> 13$  months, there was a more complex CAD, with higher rates of previous PCI or CABG. Additionally, at index presentation, this group had a higher percentage of LMCA stenosis or MVD, which means higher residual risk for ischaemic events.

These results are in contrast to other reports on short vs. extended DAPT, which report a decrease in ischaemic events with higher bleeding rates (18), no differences in ischaemic events with an increased risk of bleeding (19–21) or no significant differences between ischaemic and bleeding events



(22–24). Nevertheless, these trials included patients with acute or chronic coronary syndromes, and elective PCI.

Our registry is an observational-retrospective design in ACS patients, nevertheless, large randomized trials in the specific setting of ACS, as the DAPT trial reported reduced ischaemic events but increased bleeding compared with treatment with aspirin alone (25). PEGASUS-TIMI 54 trial showed a reduced risk of cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke and an increased risk of TIMI major bleeding using ticagrelor (26). Similar results were reported with the use of clopidogrel for more than 12 months in patients receiving DES (27). In addition, another Chinese study reported lower mortality rates and MACE, less stent thrombosis, and no differences in bleeding events (9). A meta-analysis reported a short duration of DAPT may be safe, with similar rates of thrombotic events and mortality, but exhibited higher rates of haemorrhagic complications in

those with extended DAPT duration (28). A recent publication with a similar population to ours, showed no differences in MACE, all-cause mortality or stroke, and increased rates of major bleeding in patients who extended DAPT, with a risk difference of 4.1% between groups (5).

A Chinese trial showed higher rates of MACE in the >1-year DAPT group, similar to our findings. However, unlike our report, their incidence of all-cause death, cardiac death and stent thrombosis in the 1-year DAPT group was higher, with higher rates of TVR in the prolonged DAPT group, with no differences in bleeding events (1). Finally, the patient profile likely augments the response to the treatment and differences in DAPT outcomes are, at least somewhat explained by different comorbidities, therefore we could only partially adjust for this in our study given its observational design. This reinforces the importance of carefully individualizing the duration of DAPT in the patients we treat daily.

TABLE 1 Demographic and clinical characteristics.

	≤13 months (n = 542)	>13 months (n = 208)	p-value
Age (years)	63,5 ± 12,7	65,3 ± 13,2	0.088
Male (%)	444 (81.9%)	155 (74.5%)	<b>0.024</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.53 ± 4.26	27.46 ± 4.24	0.829
Hypertension	296 (54.6%)	123 (59.1%)	0.264
Diabetes	132 (24.4%)	57 (27.4%)	0.389
Dyslipidaemia	264 (48.7%)	113 (54.3%)	0.168
Smoker	342 (63.1%)	119 (57.2%)	0.138
PAD	34 (6.3%)	9 (4.3%)	0.305
Prior Stroke	25 (4.6%)	16 (7.7%)	0.097
Prior CAD	75 (13.8%)	42 (20.2%)	<b>0.032</b>
Prior MI	48 (8.9%)	31 (14.9%)	<b>0.016</b>
Prior PCI	64 (11.8%)	38 (18.3%)	<b>0.021</b>
Prior CABG	5 (0.9%)	6 (2.9%)	<b>0.045</b>
Congestive Heart Failure	8 (1.5%)	3 (1.4%)	0.973
Prior Bleeding	8 (1.5%)	2 (1.0%)	0.582
Dialysis	2 (0.4%)	4 (1.9%)	0.053
COPD	28 (5.2%)	10 (4.8%)	0.841
Prior major surgery	186 (34.3%)	83 (39.9%)	0.153
Prior statins	179 (33.0%)	94 (45.2%)	<b>0.002</b>
<b>Presentation:</b>			
Type of ACS:			0.074
Unstable angina	26 (4.8%)	18 (8.7%)	
STEMI	252 (46.5%)	84 (40.4%)	
NSTEMI	264 (48.7%)	106 (51.0%)	
Killip Class			NS
I	489 (90.2%)	181 (87.0%)	
II	31 (5.7%)	11 (5.3%)	
III	11 (2.0%)	3 (1.4%)	
IV	11 (2.0%)	13 (6.3%)	
HF at presentation	25 (4.6%)	10 (4.8%)	0.910
Cardiac arrest	16 (3.0%)	10 (4.8%)	0.214
Haemoglobin on admission	14.55 ± 1.68	14.16 ± 1.93	<b>0.011</b>
Creatinine on admission	0.98 ± 0.45	1.06 ± 0.68	0.426
GFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	91.03 ± 36.61	85.50 ± 36.13	0.062
<b>Procedural:</b>			
LMCA stenosis	37 (6.8%)	25 (12.0%)	<b>0.021</b>
Proximal LAD stenosis	146 (26.9%)	69 (33.2%)	0.091
Multivessel disease	322 (59.4%)	141 (67.8%)	<b>0.035</b>
Number of stents	1.46 ± 0.85	1.49 ± 0.81	0.427
Mean length stents (mm)	30.40 ± 20.01	30.17 ± 19.37	0.757
Mean DAPT duration (days)	370.6 ± 28.2	765.7 ± 447.6	-
Mean Follow up (days)	1,456 ± 252	1,453 ± 270	0.893
P2Y12i			0.136
Clopidogrel	104 (19.2%)	48 (23.1%)	
Prasugrel	60 (11.1%)	14 (6.7%)	
Ticagrelor	378 (69.7%)	146 (70.2%)	
LVEF (%)	54.34 ± 7.82	54.20 ± 8.34	0.773
<b>Scores:</b>			
DAPT-Score	1.48 ± 1.28	1.41 ± 1.35	0.775
PRECISE-DAPT	17.96 ± 11.74	20.23 ± 12.90	<b>0.022</b>
GRACE	138.6 ± 35.8	143.7 ± 40.7	0.096
CRUSADE	22.2 ± 13.3	24.6 ± 13.9	<b>0.028</b>

BMI, body mass index; PAD, peripheral artery disease; CAD, coronary artery disease; MI, myocardial infarction; PCI, percutaneous coronary intervention; CABG, coronary artery bypass graft; CHF, congestive heart failure; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; STEMI, ST-elevation myocardial infarction; NSTEMI, non-ST elevation myocardial infarction; HF, heart failure; GFR, glomerular filtration rate; LMCA, left main coronary artery; LAD, left anterior descending artery; DAPT, dual antiplatelet therapy; LVEF, left ventricular ejection fraction. Bold values are statistically significant values.

TABLE 2 Clinical outcomes in patients in the DAPT ≤13 months and &gt;13 months groups during follow-up from the landmark of 12 months of follow-up.

	≤13 months (n = 542)	>13 months (n = 208)	p-value
MACE <sup>a</sup>	63 (11.6%)	36 (17.3%)	<b>0.040</b>
All cause death	43 (7.9%)	19 (9.1%)	0.593
Cardiac death	12 (2.2%)	5 (2.4%)	1.000
Myocardial infarction	19 (3.5%)	12 (5.8%)	0.163
Stent thrombosis	3 (0.6%)	3 (1.4%)	0.356
Readmission due to angina	16 (3.0%)	12 (5.8%)	0.068
New revascularization	20 (3.7%)	18 (8.7%)	<b>0.006</b>
TVR	11 (2.0%)	9 (4.3%)	0.080
Stroke	9 (1.7%)	8 (3.8%)	0.097
Readmission due to bleeding	7 (1.3%)	2 (1.0%)	1.000
BARC ≥ 2	40 (7.4%)	13 (6.3%)	0.589

Bold values are statistically significant values.

<sup>a</sup>MACE (Composite of cardiovascular or all-cause death, nonfatal myocardial infarction, stent thrombosis, and stroke). TVR, target vessel revascularization; BARC, bleeding academic research consortium.

In our population, we displayed patients with a prior history of CAD, MI, previous PCI or CABG, LMCA stenosis, and MVD tended to receive DAPT during >13 months; this is consistent with previous reports on the determinants of extended DAPT (8, 29). This is a relevant feature to consider.

Prediction scores and practice guidelines have been published to help inform this clinical decision-making process for DAPT use ≥1 year post-MI (29). However, their accuracy and discriminative power for identifying patients who would benefit from DAPT for >12 months have not been consistently demonstrated (30). In our population, despite the significant differences between groups in the PRECISE DAPT and CRUSADE scores, there was no increase in bleeding events.

Our report is one of the first real-world, long-term outcomes trials reported in this clinical setting in Spain, as well as the first reporting a higher rate of new revascularization not associated with TVR in ACS patients, different to previous reports. Our findings may suggest that in high-risk patients, prolonged DAPT may not be sufficient to completely reduce their long-term risk; ACS patient profile and its high atherosclerosis burden must be taken into account for improved optimization of the other pharmacological therapies. Contrastingly, no clear higher risk of clinically relevant bleeding was found despite theoretical higher bleeding risk based on the patients CRUSADE score.

## Limitations

Our study has several limitations. This is an observational study with intrinsic limitations related to its retrospective design. Therefore, the results should be interpreted cautiously and only considered hypothesis-generating. However, although the duration of DAPT was not randomized, it was individualized at the treating physician discretion; therefore, our findings reflect real-world practice. The evaluation of drug therapy efficacy is limited. We included ACS patients who

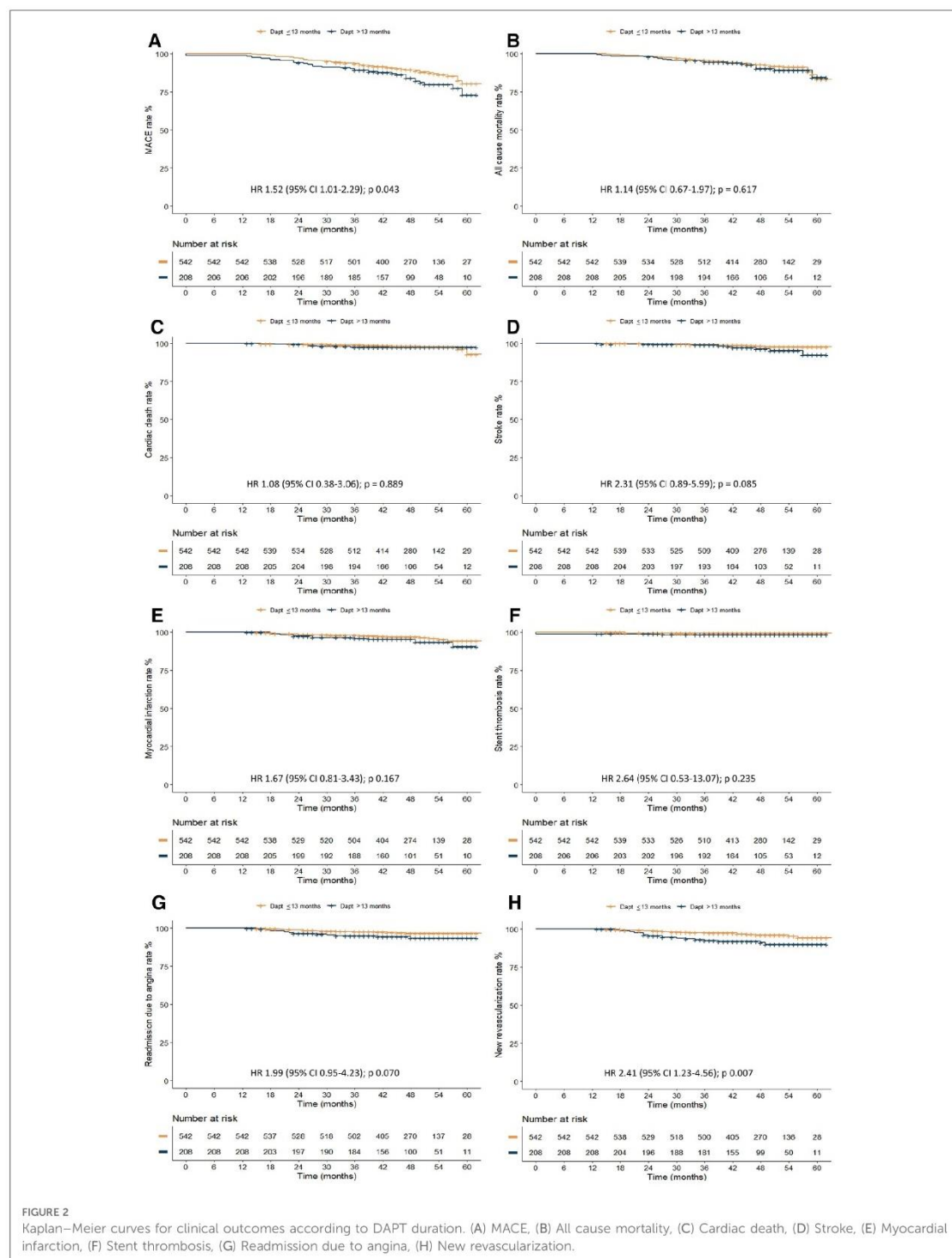


TABLE 3 Cox proportional hazard model for clinical events between groups.

	HR	95% CI	p-value
MACE	1.61	(0.99; 2.63)	0.057
All cause death	1.15	(0.67; 1.97)	0.617
Cardiac death	1.08	(0.38; 3.06)	0.889
Stroke	2.31	(0.89; 5.99)	0.085
New Myocardial Infarction	1.67	(0.81; 3.43)	0.167
Stent thrombosis	2.64	(0.53; 13.07)	0.235
Readmission due to angina	1.99	(0.95; 4.23)	0.070
Revascularization	2.41	(1.28; 4.56)	<b>0.007</b>
TVR	2.16	(0.89; 5.21)	0.087
Readmission due to bleeding	0.74	(0.15; 3.58)	0.711
BARC $\geq$ 2	0.84	(0.45; 1.58)	0.593

Bold values are statistically significant values.

MACE (Composite of cardiovascular or all-cause death, nonfatal myocardial infarction, stent thrombosis, and stroke). TVR, target vessel revascularization; BARC, bleeding academic research consortium.

TABLE 4 Cox regression analysis for MACE.

	Univariate		Multivariate <sup>a</sup>	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
DAPT >13 months	1.53 (1.01–2.30)	<b>0.043</b>	1.36 (0.89–2.08)	0.151
Sex (female)	1.08 (0.67–1.73)	0.764	0.68 (0.40–1.14)	0.140
Age	1.05 (1.03–1.07)	<b>&lt;0.001</b>	1.04 (1.02–1.06)	<b>&lt;0.001</b>
BMI	0.97 (0.93–1.02)	0.290		
Hypertension	2.45 (1.56–3.86)	<b>&lt;0.001</b>	1.42 (0.87–2.33)	0.160
DM	2.24 (1.50–3.35)	<b>&lt;0.001</b>	1.46 (0.96–2.23)	0.078
Dyslipidaemia	1.12 (0.75–1.66)	0.584		
Prior MI	1.49 (0.85–2.62)	0.168		
Prior PCI	1.91 (1.18–3.10)	<b>0.009</b>	1.21 (0.73–2.03)	0.459
Prior CABG	0.75 (0.10–5.36)	0.772		
STEMI vs. NSTEMI	1.41 (0.93–2.12)	0.104	0.99 (0.65–1.52)	0.969
LMCA stenosis	1.89 (1.07–3.32)	<b>0.028</b>	0.84 (0.46–1.54)	0.565
Proximal LAD stenosis	0.89 (0.63–1.50)	0.886		
Multivessel disease	3.14 (1.86–5.30)	<b>&lt;0.001</b>	2.26 (1.31–3.91)	<b>0.003</b>
Number of stents	1.09 (0.88–1.35)	0.419		
Length of stents	1.01 (0.99–1.01)	0.263		
Haemoglobin	0.77 (0.70–0.85)	<b>&lt;0.001</b>	0.88 (0.79–0.99)	<b>0.034</b>
DAPT-score	0.94 (0.81–1.09)	0.418		
PRECISE-DAPT	1.04 (1.03–1.05)	<b>&lt;0.001</b>		
CRUSADE	1.05 (1.03–1.06)	<b>&lt;0.001</b>		
GRACE	1.01 (1.01–1.02)	<b>&lt;0.001</b>		

DAPT, dual antiplatelet therapy; BMI, body mass index; DM, diabetes mellitus; MI, myocardial infarction; PCI, percutaneous coronary intervention; CABG, coronary artery bypass graft; STEMI, ST-elevation myocardial infarction; NSTEMI, non-ST elevation myocardial infarction; LMCA, left main coronary artery; LAD, left anterior descending artery.

Bold values are statistically significant values.

<sup>a</sup>Multivariate analysis adjusted to clinically relevant variables.

remained event-free during the first 12 months following PCI. This study may not apply to patients who undergo bypass surgery or receive medical treatment. Our data were obtained from four centres, however, did not assess all patients in Spain. Larger studies are required to demonstrate these findings with adequate power.

## Conclusions

In this real-world registry cohort of ACS patients treated with PCI and 1 year of DAPT, patients undergoing prolonged DAPT compared to those only treated with aspirin monotherapy had a trend of increased risk of MACE and further revascularization, without differences in other ischaemic or major bleeding events. Despite the current evidence, our findings support the need for future randomized controlled trials to confirm or refute these results in the Spanish population.

## Data availability statement

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

## Ethics statement

The study focused on a retrospective and observational analysis of existing data and did not include any direct contact with human participants. Furthermore, the data analyzed was anonymous and did not contain any personally identifiable information, thereby conforming to standard ethical guidelines.

## Author contributions

CEV-U, VHM, AFO, CMM and IJN-G: contributed to conception and design of the study. CEV-U, VHM and JG-R: organized the database. RS-d-H and JHD: performed the statistical analysis. CEV-U and BH: wrote the first draft of the manuscript. CEV-U, RS-d-H, PS, LN-F, NG, PJ-Q, HM-R, JE and IJN-G: wrote sections of the manuscript. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

## Funding

This publication was supported by Fundacion Interospitalaria para la Investigación Cardiovascular (FIC).

## Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

## Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated

organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

## References

- Xu J, Song Y, Gao Z, Jiang P, Liu R, Wang H, et al. Long-term outcomes of extending dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation for acute coronary syndrome: a large single-center study. *Platelets*. (2020) 31:869–76. doi: 10.1080/09537104.2019.1693036
- Butala NM, Faridi KF, Tamez H, Strom JB, Song Y, Shen C, et al. Estimation of DAPT study treatment effects in contemporary clinical practice: findings from the EXTEND-DAPT study. *Circulation*. (2022) 145:97–106. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056878
- Kereiakes DJ, Yeh RW, Massaro JM, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, et al. Stent thrombosis in drug-eluting or bare-metal stents in patients receiving dual antiplatelet therapy. *JACC Cardiovasc Interv*. (2015) 8:1552–62. doi: 10.1016/j.jcin.2015.05.026
- Alsidawi S, Effat M, Rahman S, Abdallah M, Leeser M. The role of vascular imaging in guiding routine percutaneous coronary interventions: a meta-analysis of bare metal stent and drug-eluting stent trials. *Cardiovasc Ther*. (2015) 33:360–6. doi: 10.1111/1755-5922.12160
- Christensen DM, Schjerning A-M, Sindet-Pedersen C, Lamberts M, Olesen JB, Barcella CA, et al. Outcomes of prolonged dual anti-platelet therapy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a nationwide registry-based study. *Am Heart J*. (2022) 245:81–9. doi: 10.1016/j.ahj.2021.11.018
- Ferlini M, Rossini R, Musumeci G, Cornara S, Somaschini A, Grieco N, et al. Dual antiplatelet therapy prolongation in high-risk patients with prior myocardial infarction: insights from the post-PCI registry. *J Cardiovasc Med Hagerstown Md*. (2020) 21:603–9. doi: 10.2459/JCM.0000000000000988
- Degli Esposti L, Perrone V, Veronesi C, Buda S, Rossini R, a LHUs Group. Long-term use of antiplatelet therapy in real-world patients with acute myocardial infarction: insights from the PIPER study. *TH Open Companion J Thromb Haemost*. (2018) 2:e437–44. doi: 10.1055/s-0038-1676529
- Bonannad C, Raposeiras-Roubin S, García-Blas S, Núñez-Gil I, Vergara-Uzcategui C, Díez-Villanueva P, et al. Evaluation of the use of dual antiplatelet therapy beyond the first year after acute coronary syndrome. *J Clin Med*. (2022) 11:1680. doi: 10.3390/jcm11061680
- Wang H-Y, Dou K-F, Wang Y, Yin D, Xu B, Gao R-L. Benefit-risk profile of DAPT continuation beyond 1 year after PCI in patients with high thrombotic risk features as endorsed by 2018 ESC/EACTS myocardial revascularization guideline. *Cardiovasc Drugs Ther*. (2020) 34:663–75. doi: 10.1007/s10557-020-07030-9
- So H-S, So M-G, Kang S-I, Park J-I, Lee J-H, Kim U, et al. Long-term safety and efficacy of extended dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in real-world practice. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. (2020) 84:2175–84. doi: 10.1253/circj.CJ-20-0668
- Wang H-Y, Cai Z-X, Yin D, Yang Y-J, Song W-H, Dou K-F. Benefits and risks of prolonged duration dual antiplatelet therapy (clopidogrel and aspirin) after percutaneous coronary intervention in high-risk patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. (2021) 142:14–24. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.11.043
- Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the bleeding academic research consortium. *Circulation*. (2011) 123:2736–47. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Baj JJ, Morrow DA, et al. Executive group on behalf of the joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) task force for the universal definition of myocardial infarction. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. (2018) 72:2231–64. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038
- Costa F, van Klaveren D, Colombo A, Feres F, Räber L, Pilgrim T, et al. A 4-item PRECISE-DAPT score for dual antiplatelet therapy duration decision-making. *Am Heart J*. (2020) 223:44–7. doi: 10.1016/j.ahj.2020.01.014
- Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, Normand S-LT, Gershlick AH, Cohen DJ, et al. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *JAMA*. (2016) 315:1735–49. doi: 10.1001/jama.2016.3775
- Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *Br Med J*. (2006) 333:1091. doi: 10.1136/bmj.38985.646481.55
- Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (can rapid risk stratification of unstable angina patients suppress ADverse outcomes with early implementation of the ACC/AHA guidelines) bleeding score. *Circulation*. (2009) 119:1873–82. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828541
- Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. (2014) 371:2155–66. doi: 10.1056/NEJMoa1409312
- Valgimigli M, Campo G, Monti M, Vranckx P, Percoco G, Tumscitz C, et al. Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation*. (2012) 125:2015–26. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.071589
- Collet J-P, Silvain J, Barthélémy O, Rangé G, Cayla G, Van Belle E, et al. Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARCTIC-interruption): a randomised trial. *Lancet Lond Engl*. (2014) 384:1577–85. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60612-7
- Costa F, Vranckx P, Leonardi S, Moscarella E, Ando G, Calabro P, et al. Impact of clinical presentation on ischaemic and bleeding outcomes in patients receiving 6- or 24-month duration of dual-antiplatelet therapy after stent implantation: a pre-specified analysis from the PRODIGY (prolonging dual-antiplatelet treatment after grading stent-induced intimal hyperplasia) trial. *Eur Heart J*. (2015) 36:1242–51. doi: 10.1093/eurheartj/ehv038
- Lee CW, Ahn J-M, Park D-W, Kang S-J, Lee S-W, Kim Y-H, et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a randomized, controlled trial. *Circulation*. (2014) 129:304–12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003303
- Gilard M, Barragan P, Noryani AAL, Noor HA, Majwal T, Hovasse T, et al. 6-versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients nonresistant to aspirin: the randomized, multicenter ITALIC trial. *J Am Coll Cardiol*. (2015) 65:777–86. doi: 10.1016/j.jacc.2014.11.008
- Helft G, Steg PG, Le Feuvre C, Georges J-L, Carrie D, Dreyfus X, et al. Stopping or continuing clopidogrel 12 months after drug-eluting stent placement: the OPTIDUAL randomized trial. *Eur Heart J*. (2016) 37:365–74. doi: 10.1093/eurheartj/ehv481
- Yeh RW, Kereiakes DJ, Steg PG, Windecker S, Rinaldi MJ, Gershlick AH, et al. Benefits and risks of extended duration dual antiplatelet therapy after PCI in patients with and without acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. (2015) 65:2211–21. doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.003
- Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. (2015) 372:1791–800. doi: 10.1056/NEJMoa1500857
- Wimmer NJ, Dufour AB, Cho K, Gagnon DR, Quach L, Ly S, et al. Long-term outcomes in patients with acute coronary syndromes related to prolonging dual antiplatelet therapy more than 12 months after coronary stenting. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv*. (2017) 89:1176–84. doi: 10.1002/ccd.26831
- Verdoia M, Khedi E, Cecon C, Suryapranata H, De Luca G. Duration of dual antiplatelet therapy and outcome in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous revascularization: a meta-analysis of 11 randomized trials. *Int J Cardiol*. (2018) 264:30–8. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.02.095
- Russo JJ, Yan AT, Pocock SJ, Brieger D, Owen R, Sundell KA, et al. Determinants of long-term dual antiplatelet therapy use in post myocardial infarction patients: insights from the TIGRIS registry. *J Cardiol*. (2022) 79:522–9. doi: 10.1016/j.jcc.2021.10.024
- Sidhu MS, Lyubarova R, Bangalore S, Bonaca MP. Challenges of long-term dual antiplatelet therapy use following acute coronary syndromes. *Am Heart J*. (2021) 246:44–64. doi: 10.1016/j.ahj.2021.12.005

## RESEARCH

## Open Access



# Extended use of dual antiplatelet therapy among older adults with acute coronary syndromes and associated variables: a cohort study

Albert Ariza-Solé<sup>1\*</sup>, Gemma Mateus-Porta<sup>1</sup>, Francesc Formiga<sup>2</sup>, Sergio Garcia-Blas<sup>3</sup>, Clara Bonanad<sup>3</sup>, Iván Núñez-Gil<sup>4</sup>, Carlos Vergara-Uzategui<sup>4</sup>, Pablo Díez-Villanueva<sup>5</sup>, Jordi Bañeras<sup>6</sup>, Clara Badia-Molins<sup>6</sup>, Jaime Aboal<sup>7</sup>, José Carreras-Mora<sup>8</sup>, Ana Gabaldón-Pérez<sup>3</sup>, José Antonio Parada-Barcia<sup>9</sup>, Manuel Martínez-Sellés<sup>10</sup>, Josep Comín-Colet<sup>1</sup> and Sergio Raposeiras-Roubin<sup>9</sup>

## Abstract

**Background** Current guidelines recommend extending the use of dual antiplatelet therapy (DAPT) beyond 1 year in patients with an acute coronary syndrome (ACS) and a high risk of ischaemia and low risk of bleeding. No data exist about the implementation of this strategy in older adults from routine clinical practice.

**Methods** We conducted a Spanish multicentre, retrospective, observational registry-based study that included patients with ACS but no thrombotic or bleeding events during the first year of DAPT after discharge and no indication for oral anticoagulants. High bleeding risk was defined according to the Academic Research Consortium definition. We assessed the proportion of cases of extended DAPT among patients 65 ≥ years that went beyond 1 year after hospitalisation for ACS and the variables associated with the strategy.

**Results** We found that 48.1% (928/1,928) of patients were aged ≥ 65 years. DAPT was continued beyond 1 year in 32.1% (298/928) of patients ≥ 65; which was a similar proportion as with their younger counterparts. There was no significant correlation between a high bleeding risk and DAPT duration. Contrastingly, there was a strong correlation between the extent of coronary disease and DAPT duration ( $p < 0.001$ ). Other variables associated with extended DAPT were a higher left ventricle ejection fraction, a history of heart failure and a prior stent thrombosis.

**Conclusion** There was no correlation between age and extended use of DAPT beyond 1 year in older patients with ACS. DAPT was extended in about one-third of patients ≥ 65 years. The severity of the coronary disease, prior heart failure, left ventricle ejection fraction and prior stent thrombosis all correlated with extended DAPT.

**Keywords** Elderly, Acute coronary syndromes, Dual antiplatelet therapy, Bleeding risk

\*Correspondence:  
Albert Ariza-Solé  
aariza@bellvitgehospital.cat

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2023. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

## Introduction

Dual antiplatelet therapy (DAPT) is one of the main therapeutic tools used in patients with an acute coronary syndrome (ACS) undergoing percutaneous coronary intervention (PCI). Based on the results of the DAPT [1] and PEGASUS TIMI 54<sup>2</sup> trials, current guidelines recommend extending DAPT beyond 1 year for ACS patients with a high ischaemic risk and without a high bleeding risk [2]. There is scant information in the literature about the recommendation's applicability to routine clinical practice. The DAISY registry [3] recently assessed a series of 1,967 patients who were free from any thrombotic or bleeding events 1 year after discharge for an ACS admission. DAPT was continued beyond 1 year in approximately one-third of potential candidates. Predictors of DAPT prolongation were a history of PCI, stent thrombosis, coronary artery disease (CAD) complexity, reinfarction and clopidogrel use.

The progressive ageing of Western populations and the greater incidence of ACS among older patients are driving a significant increase in the number of older adults admitted with a diagnosis of ACS [4]. These patients have a higher risk of bleeding and thrombotic events [5] and are often excluded from clinical trials [6]. Most elderly patients are managed conservatively in routine clinical practice because of the risk of bleeding [7]. In this context, clopidogrel is generally prescribed in preference to ticagrelor or prasugrel [8]. There are no data available about the real-world implementation of extended DAPT strategies, and their associated predictors, in older adults with ACS.

The aim of this cohort study based on the DAISY database was to assess the proportion of potential candidates  $\geq 65$  years who received extended DAPT (i.e., for more than 1 year) and identify the variables associated with extended treatment.

## Methods

The DAISY registry [3] was a multicentre retrospective study conducted at 10 Spanish centres between January 2017 and December 2018 that enrolled consecutive patients with ACS surviving to hospital discharge who were free from ischaemic or bleeding events throughout the first year after being discharged. This study was endorsed by the *Geriatric Cardiology Section* and the *Association of Ischaemic Heart Disease and Acute Cardiac Care* of the *Spanish Society of Cardiology*. A detailed description of the study design has been published previously [3]. The main aim of this subanalysis was to assess the clinical characteristics, management and variables associated with extended DAPT (i.e., for more than 1 year) among patients  $\geq 65$  years in the DAISY registry.

## Population

The DAISY registry included patients who were candidates for DAPT prolongation 1 year after hospitalisation for ACS. Specifically, the inclusion criteria were: (a) obstructive coronary artery disease (defined as 50% stenosis of the left main coronary artery or 70% in other arteries) diagnosed by coronary angiography; (b) PCI performance at admission; (c) DAPT at discharge; and (d) survival 1 year after discharge. The exclusion criteria were: (a) indication for oral anticoagulants at discharge or within the first year; and (b) any ischaemic or bleeding events or the need for a blood transfusion within 1 year after being discharged. For the purpose of this subanalysis, we focused on patients aged  $\geq 65$  years.

## Data collection and definitions

Data was collected by trained, local investigators using standardised electronic forms. Demographic, clinical, laboratory and echocardiographic data, the severity and extent of the coronary disease, and treatment at discharge were recorded for each patient. A CAD extension variable was calculated based on the presence of significant stenosis in the left main coronary and proximal left anterior descending arteries and whether the patient had multivessel disease (at least two coronary territories); each variable was assigned one point. The criteria applied in the PEGASUS clinical trial [9] were also assessed for each patient ( $>65$  years, second infarction, diabetes, multivessel disease or kidney failure). A high bleeding risk was defined as the presence of at least one major high-risk criterion or two minor criteria according to the Academic Research Consortium (ARC-HBR) [2]. The moment of DAPT discontinuation was recorded if it occurred within the maximum follow-up available for each patient.

## Clinical outcomes

The main outcome measured was discontinuation of DAPT 1 year after admission for ACS. Given that medical visits are not always at exactly 12 months in routine clinical practice, DAPT discontinuation was considered at 1 year if the treatment was stopped within 14 months (425 days). Clinical follow-up was performed by reviewing the subjects' medical records.

## Ethics

This observational study was performed in accordance with the ethical principles set out in the Declaration of Helsinki. Confidential patient information was protected according to national regulations. The protocol was revised and approved by the Clinical Research Ethics Committee of Bellvitge University Hospital (IRB00005523).

### Statistical analysis

The normal distribution of variables was analysed using the Shapiro–Wilk test. Quantitative variables are expressed as means and standard deviation. Non-normally distributed variables are expressed as medians and interquartile ranges. Categorical variables are expressed as numbers and percentages.

Baseline characteristics and clinical management were compared across age groups (<65 vs.  $\geq$  65 years). The association between categorical variables was analysed with the chi-square test, applying a continuity correction factor when indicated. We used Student's t-test to compare the quantitative variables according to the two age categories. We also compared three different elderly subgroups with patients aged 65–75, 75–85 and >85 years, using an ANOVA test to compare the quantitative variables for the four age categories.

Variables associated with 1year DAPT discontinuation among patients aged  $\geq$ 65 were assessed through a binary logistic regression model. Those variables that showed an association with extended DAPT ( $p < 0.2$ ) in the univariate analysis were included in the multivariate analysis. Results are expressed as odds ratio, 95% confidence intervals and p-values. Analyses were performed with the aid of SPSS Statistics, Version 21 (SPSS Inc., USA).

### Results

We determined that 48.1% (928/1,928) of all patients who received DAPT for more than 1 year were  $\geq$ 65 years. There were more females than males among the older adults and they had a higher prevalence of comorbidities, such as hypertension, diabetes, prior stroke, peripheral artery disease and prior heart failure ( $p < 0.001$  for all comparisons, see Table 1). This group also had a higher proportion of prior neoplasms or bleeding events, more PEGASUS criteria and a higher bleeding risk according to ARC criteria. Furthermore, patients  $\geq$ 65 years had a higher overall risk profile, with a greater proportion of Killip class  $\geq$ II at admission, poorer renal function, more extensive and complex CAD, and a lower probability of undergoing complete revascularisation (Table 1).

Although ticagrelor was the most prescribed P2Y12 inhibitor at discharge in both groups, the proportion was significantly lower among patients  $\geq$ 65 years (50.5% vs. 66%,  $p < 0.001$ , Table 1). There were no significant differences regarding extended DAPT (beyond 1 year) between the two groups (32.1% among those  $\geq$ 65 vs. 31.7% for subjects <65,  $p = 0.201$ , Table 1). Overall, the length of DAPT was similar regardless of age ( $p = 0.672$ , Fig. 1).

#### Clinical characteristics associated with extended DAPT

There was a significant correlation between extended DAPT and higher rates of dyslipidaemia, diabetes and prior heart failure, PCI or stent thrombosis. The most

significant correlations were observed for prior heart failure, prior stent thrombosis and CAD complexity ( $p < 0.001$  in all cases, Table 2). No significant differences were observed regarding age, gender and number of underlying comorbidities (Table 2).

#### Duration of DAPT depending on antiplatelet therapy at discharge, bleeding risk and extent of coronary disease

The most prescribed P2Y12 at discharge for patients  $\geq$ 65 was ticagrelor (50.5%), followed by clopidogrel (43.2%). There was no significant relationship between the P2Y12 inhibitor prescribed at discharge and DAPT duration.

Most patients aged  $\geq$ 65 had a high bleeding risk (55.6%). However, there was no significant correlation between ARC-HBR score and DAPT duration ( $p = 0.239$ , Table 2). The proportion of patients requiring extended DAPT (beyond 1 year) progressively increased along with the severity of coronary artery disease (CAD) ( $p < 0.001$ , Fig. 2).

#### Independent variables associated with extended DAPT

The severity of CAD showed the strongest association with extended DAPT ( $p < 0.001$ , Table 2). The other variables showing an independent association with extended DAPT in the final model were a left ventricle ejection fraction ( $p = 0.002$ ), prior heart failure ( $p = 0.002$ ) and prior stent thrombosis ( $p = 0.006$ ) (Table 2).

#### Age subgroups among patients $\geq$ 65 years

An additional analysis was conducted among patients  $\geq$ 65 years by comparing three different subgroups (65–75, 75–85 and >85 years). We evidenced a significant linear trend between increasing age subgroups and a lower proportion of males and higher rates of hypertension and prior stroke (Supplementary Table 1). Similarly, older patients had a progressively higher number of PEGASUS criteria, greater bleeding risk, poorer renal function, more complex and extensive CAD, higher proportion of Killip class  $\geq$ II at admission, and poorer left ventricle ejection fraction. Patients from the oldest groups were mostly treated with clopidogrel and less likely to receive ticagrelor, but there were no significant differences regarding the proportion of patients who required extended DAPT. (Supplementary Table 1). Overall, we did not find any significant differences in terms of DAPT duration across the elderly subgroups ( $p = 0.879$ , Supplementary Fig. 1).

### Discussion

The main findings of our study are: (a) in this Spanish retrospective cohort study, the use of DAPT was extended beyond 1 year after admission in roughly one-third of ACS patients  $\geq$ 65 years; (b) there was no significant correlation between age and need for extended DAPT in this

**Table 1** Clinical characteristics and management by age

Variable	Whole series (n = 1,928)	Patients aged ≥ 65 (n = 928)	Patients aged < 65 (n = 1,000)	p-value (≥ 65 vs. < 65)
Age (years)	64.5 (13)	75.7 (7)	54.1 (7)	< 0.001
Male	1509 (78.3)	649 (69.9)	860 (86)	< 0.001
Hypertension	1113 (57.9)	657 (70.8)	456 (45.6)	< 0.001
Diabetes	526 (27.4)	332 (35.8)	194 (19.4)	< 0.001
Dyslipidaemia	1055 (54.8)	539 (58.1)	516 (51.6)	0.004
Active smoker	736 (38.3)	149 (16.1)	587 (58.7)	< 0.001
Peripheral artery disease	148 (7.7)	103 (11.1)	45 (4.5)	< 0.001
Prior stroke	89 (4.7)	66 (7.1)	23 (2.3)	< 0.001
Prior MI <sup>a</sup>	915 (47.5)	453 (48.8)	462 (46.2)	0.251
Prior PCI <sup>b</sup>	273 (14.2)	173 (18.6)	100 (10)	< 0.001
Prior stent thrombosis	33 (1.7)	18 (1.9)	15 (1.5)	0.457
Prior heart failure	49 (2.6)	39 (4.2)	10 (1)	< 0.001
Prior bleeding event	31 (1.6)	21 (2.3)	10 (1)	0.028
Active neoplasm	61 (3.2)	50 (5.4)	11 (1.1)	< 0.001
Total PEGASUS criteria	1.9 (1)	2.7 (1)	1.1 (1)	< 0.001
High bleeding risk criteria (%)	708 (36.7)	516 (55.6)	192 (19.2)	< 0.001
Creatinine clearance (mL/min)	88 (38)	67 (25)	110 (37)	< 0.001
Clinical presentation ACS <sup>c</sup>				< 0.001
• Unstable angina	244 (12.7)	156 (16.8)	88 (8.8)	
• NSTEMI <sup>d</sup>	728 (38)	378 (40.7)	350 (35)	
• STEMI <sup>e</sup>	946 (49.3)	388 (41.8)	558 (55.8)	
Killip class on admission ≥ II	224 (11.7)	136 (14.7)	88 (8.8)	< 0.001
Left main or multivessel disease	1280 (66.5)	676 (72.8)	604 (60.4)	< 0.001
Number of stents	1.5 (1.3)	1.5 (1)	1.4 (1)	0.071
Total length stents (mm)	30.2 (20)	30.7 (20)	29.9 (19)	0.372
Complete revascularization	417 (21.9)	228 (24.6)	189 (18.9)	0.002
Left ventricle ejection fraction (%)	55 (10)	55 (10)	55 (10)	0.872
In-hospital reinfarction	21 (1.1)	8 (0.9)	13 (1.3)	0.355
In-hospital bleeding	22 (1.1)	12 (1.3)	10 (1)	0.545
P2Y12 inhibitor at discharge				< 0.001
Clopidogrel	577 (30.1)	401 (43.2)	176 (17.6)	
Prasugrel	212 (11.1)	54 (5.8)	158 (15.8)	
Ticagrelor	1129 (58.9)	469 (50.5)	660 (66)	
DAPT <sup>f</sup> discontinuation				0.201
• Before one year	130 (6.7)	72 (7.7)	58 (5.8)	
• At one year	1183 (61.4)	558 (60.1)	625 (62.5)	
• Beyond one year	615 (31.9)	298 (32.1)	317 (31.7)	

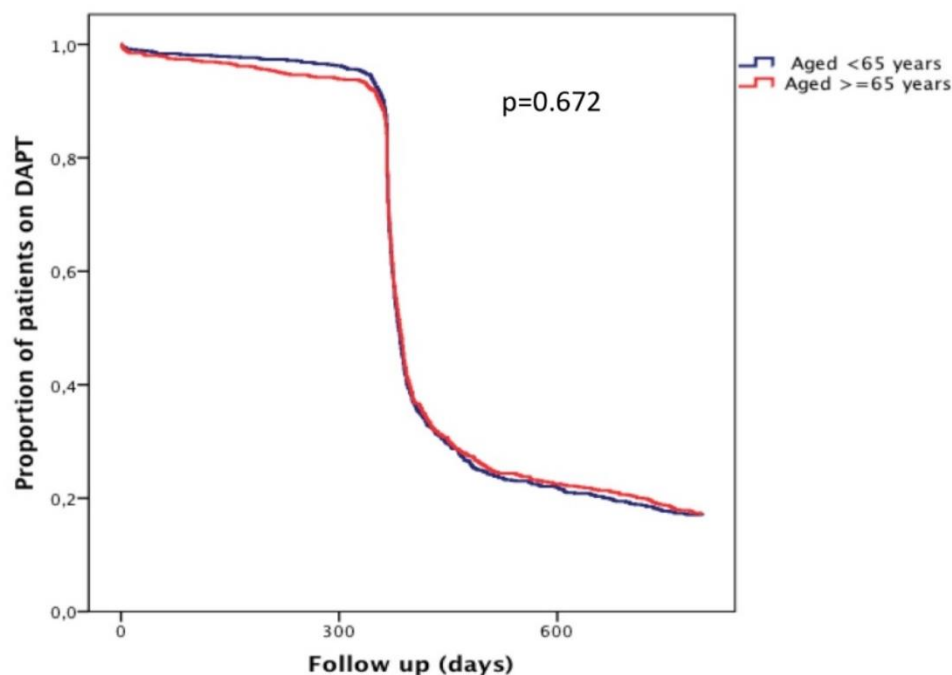
Categorical variables are expressed as n (%). Quantitative variables are expressed as mean (SD).

(a) MI: myocardial infarction; (b) PCI: percutaneous coronary intervention; (c) ACS: acute coronary syndrome; (d) NSTEMI: non-ST-segment elevation myocardial infarction; (e) STEMI: ST-segment elevation myocardial infarction; (f) DAPT: dual antiplatelet therapy

age range; (c) most patients ≥ 65 years had a high bleeding risk according to ARC criteria, but this did not correlate to DAPT duration; and (d) independent variables associated with extended DAPT among patients aged ≥ 65 were the severity of CAD, a history of prior heart failure, left ventricle ejection fraction and prior stent thrombosis.

The DAPT trial [1] reported a reduced rate of ischaemic events in patients whose DAPT was extended beyond 1 year after PCI compared to when it was discontinued at 12 months. The PEGASUS-TIMI 54 study [9] randomised patients with prior myocardial infarction

and at least one other risk factor to aspirin or aspirin plus ticagrelor at doses of 60 mg or 90 mg once daily. The authors observed a significant reduction in the risk of ischaemic events for the patients given ticagrelor. Based on the results of these two trials, current guidelines [2] recommend extending DAPT beyond 1 year in patients with a high risk of ischaemic events and no significant risk of major bleeding. However, there is very little information about the implementation of this strategy in routine clinical practice, especially in older patients. This is important because older patients pose a higher risk for



Patients at risk

	0	300	600
Aged <65 years	987	944	204
Aged ≥ 65 years	917	856	192

**Fig. 1** Percentage of patients remaining on dual antiplatelet therapy by age group

bleeding [5] and ischaemic events and prolonged DAPT strategies in these patients may have a significantly different impact [10]. In addition, older patients are often excluded from clinical trials. Interestingly, routine clinical practice suggests that patients with ACS who meet more PEGASUS criteria will have poorer outcomes [11].

There is still some controversy about which patients should receive extended DAPT in routine clinical practice and how age affects this decision. The EPICOR Asia study [12] included patients with NSTEMI. Most patients (90.8%) were receiving DAPT at discharge. At 2-year follow-up, this proportion was 60%. Patients who stopped DAPT ≤12 months post-discharge tended to be older, female, have prior cardiovascular disease and renal dysfunction. Bardaji et al. [13] assessed a series of 782 patients with ACS enrolled in the Spanish cohort of the EPICOR study. More than half the patients (53.1%) remained on DAPT at 2 years. Patients >65 years with diabetes were more likely to continue with DAPT up to 2 years after discharge. The PARIS [14] registry showed that 37.2% of patients undergoing PCI between 2009 and 2010 were on DAPT at 2 years. In the START ANTIPLATELET study [14], the decision to prolong DAPT beyond 1 year was taken in 13% of patients with ACS.

Variables associated with DAPT continuation were a new cardiovascular event after the index admission event, no bleeding complications and no anaemia at 1-year follow-up; other associated variables were kidney failure and peripheral artery disease. Notably, the decision to extend DAPT did not correlate with age.

Data from our series revealed that DAPT was extended beyond 1 year in around one in three patients ≥65 years. The low percentage of extended DAPT in the START ANTIPLATELET study [15] might be because it was conducted before ticagrelor use was approved for more than 1 year after ACS in Italy. The percentage of extended DAPT in our study was even lower than the EPICOR Asia study. It is important to note that the DAISY registry was the only study that excluded patients with ischaemic or bleeding events in the first year after discharge. This may change the clinical profile of patients and their indications for extended DAPT.

Interestingly, there was no significant correlation between age and DAPT extension in our study. Adherence to recommendations is usually lower in these patients and the antithrombotic approach is conservative in most series, probably due to a higher burden of comorbidities [16]. Older patients treated with potent

**Table 2** Variables associated with extended DAPT among patients  $\geq 65$  years

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Odds ratio (95% CI)	p-value	Odds ratio (95% CI)	p-value
Age*	1.01 (0.99–1.03)	0.289		
Male	0.87 (0.64–1.18)	0.371		
Hypertension	1.36 (0.99–1.87)	0.630		
Diabetes	1.22 (1.05–1.40)	0.008		
Dyslipidaemia	1.41 (1.06–1.88)	0.019		
Active smoker	0.95 (0.78–1.14)	0.946		
Peripheral artery disease	1.43 (0.93–2.19)	0.105		
Prior stroke	1.48 (0.88–2.49)	0.141		
Prior MI <sup>a</sup>	0.81 (0.61–1.07)	0.140		
Prior PCI <sup>b</sup>	1.81 (1.28–2.56)	0.001		
Prior stent thrombosis	7.68 (2.50–23.5)	<0.001	6.45 (1.72–24.1)	0.006
Prior heart failure	3.58 (1.77–7.27)	<0.001	3.44 (1.58–7.48)	0.002
Prior bleeding event	0.58 (0.28–1.18)	0.841		
Active neoplasm	0.70 (0.29–1.68)	0.129		
Total PEGASUS criteria*	1.22 (1.07–1.39)	0.003		
High bleeding risk criteria	1.18 (0.89–1.57)	0.239		
PRECISE DAPT scoring*	1.02 (1.01–1.04)	0.023		
Creatinine clearance (mL/min)*	0.99 (0.99–1.01)	0.253		
Left main or multivessel disease	1.99 (1.41–2.82)	<0.001	1.95 (1.36–2.79)	<0.001
Number of stents	0.97 (0.86–1.09)	0.601		
Total length of stents	1.00 (0.99–1.01)	0.290		
Left ventricle ejection fraction*	1.02 (1.00–1.03)	0.054	1.03 (1.01–1.04)	0.002
Killip class at admission $\geq$ II	1.49 (1.02–2.20)	0.041		
In-hospital reinfarction	3.55 (0.84–14.9)	0.084		

(a) MI: myocardial infarction; (b) PCI: percutaneous coronary intervention

\*For quantitative variables, OR reflects the increased probability of extended DAPT as follows: age: per year of increase; PEGASUS criteria: for each additional PEGASUS criteria; PRECISE DAPT scoring: for each integer of increase of PRECISE DAPT value; left ventricle ejection fraction: for each % of increase

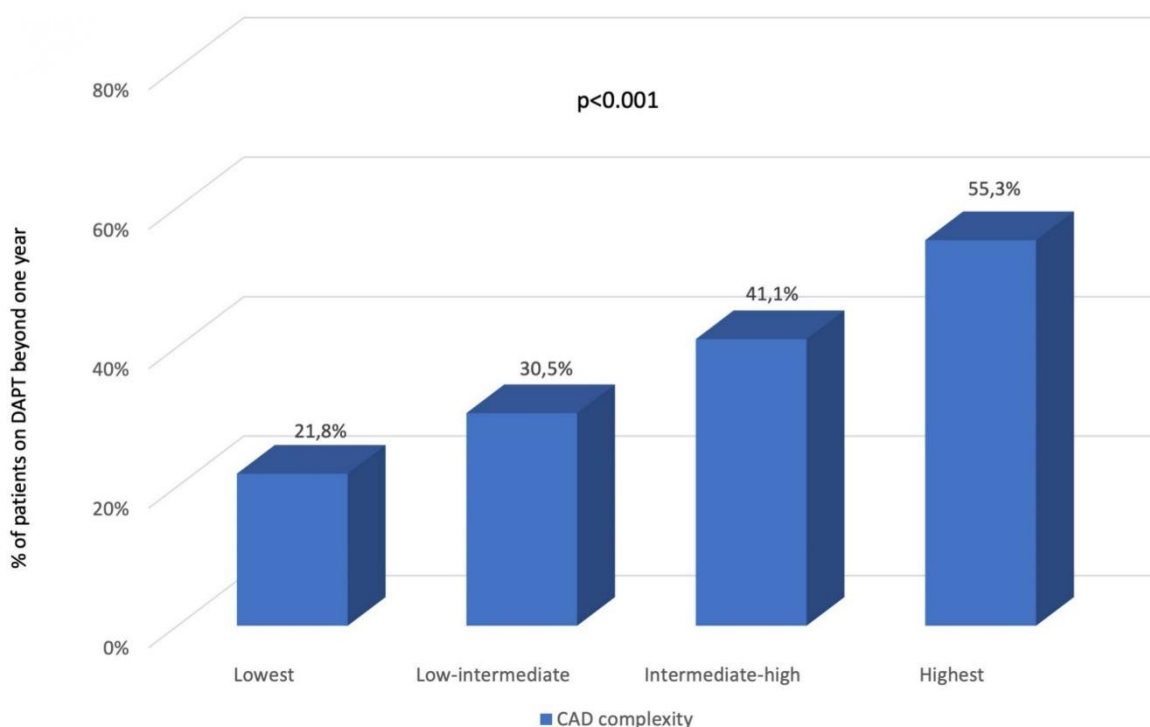
antiplatelet drugs in routine clinical practice are less frail and have fewer comorbidities and other geriatric syndromes [17]. Current recommendations emphasise the need to adapt the intensity and duration of antiplatelet strategies to each patient's risk profile. The *American Geriatrics Society BEERS Criteria*<sup>®</sup> recommend the careful use of potent antiplatelet drugs in elderly patients because of the risk of bleeding [18]. In our study, as we only included patients with no bleeding or ischaemic events in the first year and no indication for oral anticoagulation, it may result in a select series of patients with a lower comorbidity burden and less frailty. In fact, the rate of relevant comorbidities in our study sample, such as diabetes, stroke, kidney failure, anaemia or peripheral artery disease, was significantly lower compared to other important series of patients with ACS [19].

The EPICOR Asia study [12] included all patients surviving to discharge and there was a significant association between age and a shorter DAPT duration. By contrast, in the Spanish cohort of the EPICOR study [13], patients  $\geq 65$  years were more likely to still be on DAPT at 2 years. The lack of association between age and DAPT duration in the START ANTIPLATELET study [15] might be down to other factors, such as logistical

or economic conditions. Globally, it remains a question open to assessment in larger series, as other variables that have not been assessed yet might play a significant role when deciding whether to extend DAPT.

There was no significant correlation between bleeding risk and DAPT duration in the older patients from our series. On the other hand, there was a strong association between the severity of coronary disease and a longer DAPT strategy. The percentage of patients with extended DAPT increased progressively along with the severity of CAD. In our opinion, the fear of ischaemic events in patients with complex CAD [20] may be more important for physicians than the perceived risk of bleeding when deciding the optimal antithrombotic approach in routine clinical practice. The association between prior stent thrombosis and extended DAPT also supports this hypothesis.

This study has certain limitations, such as its observational retrospective design. Therefore, we cannot rule out the presence of residual confounding. As we only included patients without any ischaemic or bleeding events in the first year after discharge, this implies a significant selection bias. However, this selection allowed us to obtain a reliable picture of the current implementation



**Fig. 2** Percentage of patients who received extended dual antiplatelet therapy according to the complexity of their coronary artery disease. Coronary artery disease complexity was calculated based on the presence of significant stenosis in the left main and proximal left anterior descending coronary arteries and whether the patient had multivessel disease (at least two coronary territories), assigning one point in each case

of extended DAPT among real candidates for longer DAPT regimens and therefore assess the real adherence to current recommendations. Our entire cohort was from a single country, so our findings should be validated in other geographic settings. Furthermore, the lack of data on clinical outcomes (cardiovascular and bleeding events), as well as on frailty, disability and other ageing related variables (which are closely related to management [21, 22] and prognosis [23–25]) are major limitations of our study. Finally, defining CAD complexity through a validated score might have provided additional information.

Nevertheless, despite these limitations, this study provides novel and relevant information about extending DAPT beyond 1 year in older patients with ACS and associated variables in routine clinical practice. Future studies should focus on assessing the clinical outcomes in function of DAPT duration in older patients with ACS. Improving clinical management and outcomes in these high risk patients could lead to significant clinical, economic and social benefits.

## Conclusion

DAPT was extended beyond 1 year after discharge for ACS in approximately one-third of patients aged  $\geq 65$  years. There was no significant correlation between neither age nor a high bleeding risk and the need to extend DAPT among these patients. Contrastingly, we observed a strong association between extended DAPT and CAD severity. Other variables that correlated with extended DAPT were prior heart failure, left ventricle ejection fraction and prior stent thrombosis.

## Abbreviations

DAPT	Dual antiplatelet therapy
ACS	Acute coronary syndrome
PCI	Percutaneous coronary intervention
ROC	Receiver operating characteristic
NSTEMI	curves; non-ST-segment elevation myocardial infarction
CAD	Coronary artery disease

## Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s12959-023-00476-5>.

Supplementary Material 1

Supplementary Material 2

### Acknowledgements

The authors acknowledge the Geriatric Cardiology Section of the Spanish Society of Cardiology (SEC).

### Author contributions

Conceptualisation: AAS, FF, PDV and CB; research: GMP, AAS, SGB, ING, CVU, SRR, JB, CBM, JC, AGP and JAPB; writing, original draft preparation: GMP and AAS; writing, review and editing: FF, CB, SRR, SGB, ING, PDV, JB, JA, MMS and JCC. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

### Funding

This work was supported by the "Instituto de Salud Carlos III" and "Fondos Europeos de Desarrollo Regional FEDER" [grant numbers JR/21/00041, PI20/00637 and CIBERCIV16/11/00486] and by Conselleria de Educació – Generalitat Valenciana (PROMETEO/2021/008).

### Data availability

The datasets used and/or analysed during the study are available from the corresponding author on reasonable request.

### Declarations

#### Conflict of interest

None declared.

#### Ethics approval and consent to participate

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Hospital Bellvitge de Barcelona Institutional Review Board (or Ethics Committee) (protocol code EPA002/20 and date of approval: 27 February 2020).

#### Consent for publication

Not applicable.

#### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

#### Author details

<sup>1</sup>Cardiology Department, Bioheart Grup de Malalties Cardiovasculars, Hospital Universitari de Bellvitge, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge—IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Feixa Llarga s/n. 08907, Barcelona, Spain

<sup>2</sup>Geriatrics Unit, Internal Medicine Department, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

<sup>3</sup>Cardiology Department, Department of Medicine, Hospital Clínico Universitario de Valencia, INCLIVA Biomedical Research Institute, University of Valencia, Valencia, Spain

<sup>4</sup>Cardiology Department, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain

<sup>5</sup>Cardiology Department, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, Spain

<sup>6</sup>Cardiology Department, Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona, Spain

<sup>7</sup>Cardiology Department, Hospital Josep Trueta, Girona, Spain

<sup>8</sup>Cardiology Department, Hospital del Mar, Barcelona, Spain

<sup>9</sup>Cardiology Department, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro de Vigo, Pontevedra, Spain

<sup>10</sup>Cardiology Department, Hospital Universitario Gregorio Marañón, CIBERCV, Universidad Europea, Universidad Complutense, Madrid, Spain

Received: 5 July 2022 / Accepted: 12 March 2023

Published online: 21 March 2023

### References

- Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR Jr, Krucoff MW, Hermiller J, Dauerman HL, Simon DI, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ, Massaro JM. DAPT Study Investigators. Twelve or 30

months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014;371:2155–66.

- Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsson T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Juni P, Lambrou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42:1289–367.
- Bonadad C, Raposeiras-Roubin S, García-Blas S, Núñez-Gil I, Vergara-Uzcategui C, Díez-Villanueva P, Bañeras J, Badía Molins C, Aboal J, Carreras J, Bodí V, Gabaldón-Pérez A, Mateus-Porta G, Parada Barcia JA, Martínez-Sellés M, Chorro FJ, Ariza-Solé A. evaluation of the use of dual antiplatelet therapy beyond the first year after acute coronary syndrome. *J Clin Med*. 2022;11:1680.
- Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiology of acute coronary syndromes in Spain: estimation of the number of cases and trends from 2005 to 2049. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:472–81.
- Garay A, Ariza-Solé A, Formiga F, Raposeiras-Roubin S, Abu-Assi E, Sánchez-Salado JC, Lorente V, Alegre O, Henriques JPS, D'Ascenzo F, Saucedo J, González-Juanatey JR, Wilton SB, Kikkert WJ, Nuñez-Gil I, Song X, Alexopoulos D, Liebetrau C, Kawaji T, Moretti C, Huczek Z, Nie SP, Fujii T, Correia L, Kawashiri MA, García-Acuña JM, Southern D, Alfonso E, Terol B, Zhang D, Chen Y, Xanthopoulos I, Osman N, Möllmann H, Shiommi H, Giordana F, Gaita F, Kowara M, Filipiak K, Wang X, Yan Y, Fan JY, Ikari Y, Nakahashi T, Sakata K, Yamagishi M, Kalpak O, Kedev S, Cequier A. Prediction of post-discharge bleeding in elderly patients with acute coronary syndromes: insights from the BleeMACS registry. *Thromb Haemost*. 2018;118:929–38.
- Krumholz HM, Gross CP, Peterson ED, Barron HV, Radford MJ, Parsons LS, Every NR. Is there evidence of implicit exclusion criteria for elderly subjects in randomized trials? Evidence from the GUSTO-1 study. *Am Heart J*. 2003;146:839–47.
- Ekerstad N, Swahn E, Janzon M, Alfredsson J, Löfmark R, Lindenberg M, Carlsson P. Frailty is independently associated with short-term outcomes for elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2011;124:2397–404.
- Ruiz-Nodar JM, Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Sandín M, Lozano T, Vicente-Ibarra N, Orenes-Piñero E, Macías MJ, Pernías V, Carrillo L, Candela E, Veliz A, Tello-Montoliu A, Martínez Martínez JG, Marín F. One-year efficacy and safety of prasugrel and ticagrelor in patients with acute coronary syndromes: results from a prospective and multicentre ACHILLES registry. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86:1052–61.
- Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Oude Ophuis T, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinar J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS. PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372:1791–800.
- D'Ascenzo F, Bertaina M, Fioravanti F, Bongiovanni F, Raposeiras-Roubin S, Abu-Assi E, Kinnaird T, Ariza-Solé A, Manzano-Fernández S, Templin C, Velicki L, Xanthopoulos I, Cerrato E, Rognoni A, Bocuzzi G, Omedè P, Montabone A, Taha S, Durante A, Gili S, Magnani G, Autelli M, Grosso A, Blanco PF, Garay A, Quadri G, Varbella F, Queija BC, Paz RC, Fernández MC, Pousa IM, Gallo D, Morbiducci U, Dominguez-Rodriguez A, Valdés M, Cequier A, Alexopoulos D, Iñiguez-Romo A, Gaita F, Rinaldi M, Lüscher TF. Long versus short dual antiplatelet therapy in acute coronary syndrome patients treated with prasugrel or ticagrelor and coronary revascularization: insights from the RENAMI registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27:696–705.
- Sanchez F, Boasi V, Vercellino M, Tacchi C, Cannarile P, Pingelli N, Perri D, Gomez L, Cattunar S, Mascelli G. Risk definition and outcomes with the application of the PEGASUS-TIMI 54 trial inclusion criteria to a "real world" STEMI population: results from the italian "CARDIO-STEMI SANREMO" registry. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21:144.
- Zheng B, Huo Y, Lee SW, Sawhney JPS, Kim HS, Krittayahong R, Pocock SJ, Nhan VT, Alonso Garcia A, Chin CT, Jiang J, Jan S, Vega AM, Hayashi N, Ong TK. Long-term antithrombotic management patterns in Asian patients with acute coronary syndrome: 2-year observations from the EPICOR Asia study. *Clin Cardiol*. 2020;43:999–1008.
- Bardají A, Leal M, Arrarte V, García-Moll X, Pérez de Isla L, Bueno H. Extended dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome in Spain: Results from the EPICOR study. *Cardiovasc Ther*. 2017;35.
- Schoos M, Power D, Baber U, Sartori S, Claessen B, Camaj A, Steg P, Ariti C, Weisz G, Witzensbichler B, Henry T, Cohen D, Antonucci D, Krucoff M, Hermiller J, Gibson C, Chieffo A, Moliterno D, Colombo A, Pocock S, Dangas G,

- Mehran R. Patterns and impact of dual antiplatelet cessation on cardiovascular risk after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2019;123:709–16.
15. Patti G, Cavallari I, Antonucci E, Calabrò P, Cirillo P, Gresele P, Palareti G, Pengo V, Pignatelli P, Ricottini E, Marcucci R. Prevalence and predictors of dual antiplatelet therapy prolongation beyond one year in patients with acute coronary syndrome. *PLoS ONE.* 2017;12:e0186961.
  16. Ariza-Solé A, Guerrero C, Formiga F, Aboal J, Abu-Assi E, Marín F, Bueno H, Alegre O, López-Palop R, Vidán MT, Martínez-Sellés M, Díez-Villanueva P, Vilardell P, Sionis A, Vives-Borrás M, Sanchis J, Bañeras J, Rafecas A, Llibre C, López J, González-Salvado V, Cequier À. ; LONGEVO-SCA Registry Investigators. Global geriatric assessment and in-hospital bleeding risk in elderly patients with acute coronary syndromes: Insights from the LONGEVO-SCA registry. *Thromb Haemost.* 2018;118:581–90.
  17. Ariza-Solé A, Formiga F, Bardají A, Viana-Tejedor A, Alegre O, de Frutos F. Clinical characteristics and prognosis of very elderly patients with acute coronary syndrome treated with ticagrelor: insights from the LONGEVO-SCA registry. *Rev Esp Cardiol.* 2019;72:263–66.
  18. 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67:674–94.
  19. Sanchis J, García Acuña JM, Raposeiras S, Barrabés JA, Cordero A, Martínez-Sellés M, Bardají A, Díez-Villanueva P, Marín F, Ruiz-Nodar JM, Vicente-Ibarra N, Alonso Salinas GL, Rigueiro P, Abu-Assi E, Formiga F, Núñez J, Núñez E. Ariza-Solé A. Comorbidity burden and revascularization benefit in elderly patients with acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol.* 2021;74:765–72.
  20. Ono M, Serruys PW, Hara H, Kawashima H, Gao C, Wang R, Takahashi K, O'Leary N, Wykrzykowska JJ, Sharif F, Piek JJ, Garg S, Mack MJ, Holmes DR, Morice MC, Head SJ, Kappetein AP, Thuijs DJFM, Noack T, Davierwala PM, Mohr FW, Cohen DJ, Onuma Y. SYNTAX extended Survival investigators. 10-year follow-up after revascularization in elderly patients with complex coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:2761–73.
  21. Morici N, De Servi S, De Luca L, Crimi G, Montalto C, De Rosa R, De Luca G, Rubboli A, Valgimigli M, Savonitto S. Management of acute coronary syndromes in older adults. *Eur Heart J.* 2022;43:1542–53.
  22. García-Blas S, Bonanad C, Sanchis J. Invasive strategy in elderly patients with acute coronary syndrome in 2018: close to the truth? *J Geriatr Cardiol.* 2019;16:114–20.
  23. Campo G, Maietti E, Tonet E, Biscaglia S, Ariza-Solé A, Pavasini R, Tebaldi M, Cimaglia P, Bugani G, Serenelli M, Ruggiero R, Vitali F, Formiga F, Sanchis J, Galvani M, Minarelli M, Lucchi GR, Ferrari R, Guralnik J, Volpato S. The assessment of scales of frailty and physical performance improves prediction of major adverse cardiac events in older adults with acute coronary syndrome. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2020;75:1113–19.
  24. Tonet E, Campo G, Maietti E, Formiga F, Martínez-Sellés M, Pavasini R, Biscaglia S, Serenelli M, Sanchis J, Díez-Villanueva P, Bugani G, Vitali F, Ruggiero R, Cimaglia P, Bernucci D, Volpato S, Ferrari R, Ariza-Solé A. Nutritional status and all-cause mortality in older adults with acute coronary syndrome. *Clin Nutr.* 2020;39:1572–79.
  25. Kwok CS, Lundberg G, Al-Faleh H, Sirker A, Van Spall HGC, Michos ED, Rashid M, Mohamed M, Bagur R, Mamas MA. Relation of frailty to outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2019;124:1002–11.

### Publisher's note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

## Article

# Evaluation of the Use of Dual Antiplatelet Therapy beyond the First Year after Acute Coronary Syndrome

Clara Bonanad <sup>1,2,3,†</sup>, Sergio Raposeiras-Roubin <sup>4,†</sup>, Sergio García-Blas <sup>1,2,3</sup>, Iván Núñez-Gil <sup>5</sup>, Carlos Vergara-Uzcategui <sup>5</sup>, Pablo Díez-Villanueva <sup>6</sup>, Jordi Bañeras <sup>7</sup>, Clara Badía Molins <sup>7</sup>, Jaime Aboal <sup>8</sup>, Jose Carreras <sup>9</sup>, Vicente Bodi <sup>1,2,3</sup>, Ana Gabaldón-Pérez <sup>1</sup>, Gemma Mateus-Porta <sup>10,11</sup>, Jose Antonio Parada Barcia <sup>4</sup>, Manuel Martínez-Sellés <sup>12</sup>, Francisco Javier Chorro <sup>1,2,3</sup> and Albert Ariza-Solé <sup>10,11,\*</sup>

- <sup>1</sup> Cardiology Department, Hospital Clínico Universitario de Valencia, 46010 Valencia, Spain; clarabonanad@gmail.com (C.B.); sergiogarciablas@gmail.com (S.G.-B.); vicente.bodi@uv.es (V.B.); anagabaldonperez@gmail.com (A.G.-P.); francisco.j.chorro@uv.es (F.J.C.)
- <sup>2</sup> Department of Cardiology, INCLIVA Biomedical Research Institute, 46010 Valencia, Spain
- <sup>3</sup> Department of Medicine, University of Valencia, 46010 Valencia, Spain
- <sup>4</sup> Cardiology Department, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro de Vigo, 36213 Vigo, Spain; raposeiras26@hotmail.com (S.R.-R.); chechocat94@gmail.com (J.A.P.B.)
- <sup>5</sup> Cardiology Department, Hospital Clínico San Carlos, 28040 Madrid, Spain; ibnsky@yahoo.es (I.N.-G.); carting1@gmail.com (C.V.-U.)
- <sup>6</sup> Cardiology Department, Hospital Universitario de la Princesa, 28006 Madrid, Spain; pablo\_diez\_villanueva@hotmail.com
- <sup>7</sup> Cardiology Department, Hospital Universitari Vall d'Hebrón, 08035 Barcelona, Spain; j\_o\_r\_d\_i\_b@hotmail.com (J.B.); badiamolins@gmail.com (C.B.M.)
- <sup>8</sup> Cardiology Department, Hospital Josep Trueta, 17007 Girona, Spain; jaimeaboal@gmail.com
- <sup>9</sup> Cardiology Department, Hospital del Mar, 08003 Barcelona, Spain; jcarrerasmora@psmar.cat
- <sup>10</sup> Cardiology Department, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, 08907 Barcelona, Spain; gemmateus@hotmail.com
- <sup>11</sup> Bioheart Grup de Malalties Cardiovasculars, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge—IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, 08908 Barcelona, Spain
- <sup>12</sup> Cardiology Department, Hospital Universitario Gregorio Marañón, 28007 Madrid, Spain; mmselles@secardiologia.es
- \* Correspondence: aariza@bellvitgehospital.cat
- † These authors contributed equally to this work.



**Citation:** Bonanad, C.; Raposeiras-Roubin, S.; García-Blas, S.; Núñez-Gil, I.; Vergara-Uzcategui, C.; Díez-Villanueva, P.; Bañeras, J.; Badía Molins, C.; Aboal, J.; Carreras, J.; et al. Evaluation of the Use of Dual Antiplatelet Therapy beyond the First Year after Acute Coronary Syndrome. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 1680. <https://doi.org/10.3390/jcm11061680>

Academic Editor: Nicola Cosentino

Received: 28 January 2022

Accepted: 15 March 2022

Published: 17 March 2022

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Abstract:** Clinical practice guidelines recommend extending dual antiplatelet therapy (DAPT) beyond 1 year after acute coronary syndrome (ACS) in patients with high ischemic risk and without high bleeding risk. The aim of this study was to identify variables associated with DAPT prolongation in a cohort of 1967 consecutive patients discharged after ACS without thrombotic or hemorrhagic events during the following year. The sample was stratified according to whether DAPT was extended beyond 1 year, and the factors associated with this strategy were analyzed. In 32.2% of the patients, DAPT was extended beyond 1 year. Overall, 770 patients (39.1%) were considered candidates for extended treatment based on PEGASUS criteria and absence of high bleeding risk, and DAPT was extended in 34.4% of them. The presence of a PEGASUS criterion was associated with extended DAPT in the univariate analysis, but not history of bleeding or a high bleeding risk. In the multivariate analysis, a history of percutaneous coronary intervention (odds ratio (OR) = 1.8, 95% confidence interval (CI) 1.4–2.4), stent thrombosis (OR = 3.8, 95% CI 1.7–8.9), coronary artery disease complexity (OR = 1.3, 95% CI 1.1–1.5), reinfarction (OR = 4.1, 95% CI 1.6–10.4), and clopidogrel use (OR = 1.3, 95% CI 1.1–1.6) were significantly associated with extended use. DAPT was extended in 32.2% of patients who survived ACS without thrombotic or hemorrhagic events. This percentage was 34.4% when the candidates were analyzed according to clinical guidelines. Neither the PEGASUS criteria nor the bleeding risk was independently associated with this strategy.

**Keywords:** dual antiplatelet therapy; acute coronary syndrome; ischemic risk

## 1. Introduction

The prognosis of patients with acute coronary syndrome (ACS) has improved in recent decades due to advances in medical treatment, revascularization strategies, and secondary prevention measures [1]. The period of greatest risk is the first year after ACS during which the recommended medical treatment includes dual antiplatelet therapy (DAPT) [2,3]. After this first year, there is still a medium- to long-term residual risk of serious cardiovascular events (about 20%) between years 1 and 4 of follow-up after ACS [4,5].

One of the strategies aimed at improving the prognosis of patients with ACS beyond 1 year is extended DAPT. The DAPT trial showed a decrease in ischemic events in patients who received extended DAPT beyond 1 year versus discontinuation at 12 months [6]. More recently, the PEGASUS-TIMI 54 study studied patients who had an acute myocardial infarction (AMI) between 1 and 3 years before trial enrollment and presented one of the following characteristics: >65 years of age, a second infarction, diabetes mellitus, multivessel disease, or renal failure [7]. A reduction in the risk of ischemic events was observed in patients receiving long-term DAPT with ticagrelor versus aspirin in monotherapy [7]. Clinical practice guidelines recommend extended DAPT for patients with high ischemic risk and without high bleeding risk based on this evidence [2,3,8,9].

Data on the potential applicability of this recommendation in our setting are very limited. A large number of patients could benefit from prolonging DAPT following AMI based on the established criteria. Marrugat et al. used a historical cohort to estimate that more than 50% of patients  $\geq 50$  years old without bleeding episodes in the first year after AMI could benefit from this strategy [10]. However, scant information is available on its use in routine clinical practice.

The aim of this study was to evaluate for the first time in our setting the proportion of patients among the total number of potential candidates who actually receive extended DAPT, to describe their characteristics, and to identify the variables associated with extended treatment.

## 2. Materials and Methods

This was a retrospective, multicenter, observational registry study conducted in 10 hospitals in Spain. Consecutive patients discharged after ACS who received DAPT between 1 January 2017 and 31 December 2018 and who did not present thrombotic or hemorrhagic events during the first year were included. Antiplatelet therapy parameters during follow-up were evaluated. All data were collected and processed by assigning each patient a code for anonymous data management in accordance with applicable state legislation. The entire process also complied with ethical and legal standards, in particular the Declaration of Helsinki and the Oviedo Convention, and good clinical practice guidelines for research on human beings. The study was approved by the Ethics Committee of the reference hospital, as well as those of the participating hospitals.

### 2.1. Study Population

The study population comprised patients who were candidates for extended DAPT beyond 1 year after ACS that was revascularized using percutaneous coronary intervention (PCI). We included patients who were discharged after ACS and who met the following criteria: obstructive coronary artery disease (defined as stenosis  $\geq 50\%$  of the left coronary artery and  $\geq 70\%$  of any other artery, or invasive evidence of ischemia) diagnosed using coronary angiography at admission, PCI performed, treatment at discharge with DAPT, and survival > 1 year after the initial event. Patients with an indication for oral anticoagulation at discharge or if this indication emerged during the first year or who developed any thrombotic, hemorrhagic, or transfusion-related events during the first year after discharge were excluded.

The sample was stratified according to whether DAPT was extended beyond 1 year after ACS. The logistics of outpatient follow-up often do not allow for the decision on the maintenance or suspension of DAPT for all cases to be taken exactly at the end of

12 months; therefore, we decided to accept a margin of 2 months. Thus, if DAPT was discontinued before 14 months (425 days), it was considered to be discontinued within 1 year, and extended if it was discontinued at any time after that point.

## 2.2. Study Variables and Follow-Up

Demographic, clinical, analytical, and echocardiographic data; characteristics of coronary disease; and treatment at discharge were collected for each patient. Regarding coronary artery disease, data regarding the left main, proximal left anterior descending artery (LAD), or multivessel disease (i.e., at least two coronary territories affected) were collected. The presence of at least 1 PEGASUS clinical trial criterion (>65 years old, a second infarction, diabetes mellitus, multivessel disease, or renal failure) in each patient was determined and the total number of criteria was recorded. Any history of bleeding, recurrent bleeding, and intracranial bleeding was collected. Patients were considered to have a high bleeding risk if they had at least 1 major criterion or 2 minor criteria for high bleeding risk according to the Academic Research Consortium (ARC-HBR) [11]. The time of DAPT discontinuation was recorded during the maximum follow-up period available for each patient. The collection of events and changes in treatment during follow-up was carried out through an electronic medical record managed by an expert data manager.

## 2.3. Objectives

The aim of the study was to evaluate the proportion of patients who continued DAPT beyond 1 year after ACS and the predictors of prolonged therapy. Specifically, our aim was to determine the impact of the PEGASUS criteria on the decision to prolong DAPT in our setting.

## 2.4. Statistical Analysis

In the descriptive analysis, qualitative variables were presented as absolute values and percentages. For quantitative variables, the presence of a normal distribution was assessed using the Kolmogorov–Smirnov test, and the mean and standard deviation were expressed if the distribution was normal; otherwise, the median and interquartile range were presented.

The association of each of the study variables with extended APT was evaluated using the  $\chi^2$  method (chi-square) for qualitative variables and Student's *t*-test for quantitative variables, defining a value of  $p < 0.05$  as significant. All variables showing significant association in a univariate analysis were then evaluated in a multivariate analysis using logistic regression. The results are expressed using odds ratios, 95% confidence intervals, and *p*-values. Variables related ( $p < 0.05$ ) with extended APT based on a univariate analysis were used in multivariate analysis with logistic regression. A backward stepwise procedure was subsequently used to identify independent related variables constructing a parsimonious multivariate model. The usefulness of which was evaluated using the area obtained under the ROC curve and the overall performance of the model (correctly classified cases/total cases).

## 3. Results

In total, 1967 patients were included, with a mean age of 64.5 years (standard deviation 12.8 years); 77.3% were men. The index event in almost half (49.1%) of the patients was ST-segment elevation ACS. The most frequently indicated P2Y12 blocker was ticagrelor, used in 58.8% of patients, followed by clopidogrel in 30.3%, and prasugrel in 11.0%. Baseline patient characteristics are shown in Table 1.

**Table 1.** Patients' basal characteristics.

<b>Demographics</b>		
Female sex, % ( <i>n</i> )		21.4% (421)
Age, years		64.5 ± 12.8
<b>Cardiovascular risk factors</b>		
Smoking	No, % ( <i>n</i> )	36.6% (720)
	Former smoker	25.3% (498)
	Current smoker	38.1% (749)
Hypertension, % ( <i>n</i> )		57.7% (1135)
Dyslipidemia, % ( <i>n</i> )		54.7% (1076)
Diabetes mellitus	No, % ( <i>n</i> )	72.6% (1428)
	Type I, % ( <i>n</i> )	0.6% (11)
	Type II, % ( <i>n</i> )	26.8% (528)
<b>Cardiac antecedents and comorbidities</b>		
Heart failure, % ( <i>n</i> )		2.7% (53)
Coronary artery disease, % ( <i>n</i> )		48.0% (945)
PCI, % ( <i>n</i> )		14.2% (279)
Stent thrombosis, % ( <i>n</i> )		1.8% (36)
Peripheral arterial disease, % ( <i>n</i> )		7.8% (153)
Stroke, % ( <i>n</i> )		4.7% (93)
Bleeding, % ( <i>n</i> )		1.6% (32)
Active cancer, % ( <i>n</i> )		3.3% (65)
Dialysis, % ( <i>n</i> )		1.2% (24)
Cirrhosis, % ( <i>n</i> )		0.4% (8)
<b>PEGASUS Criteria and High Bleeding Risk</b>		
Meets PEGASUS criteria, % ( <i>n</i> )		71.8% (1400)
High bleeding risk, % ( <i>n</i> )		36.3% (715)
PEGASUS criterion and no high bleeding risk, % ( <i>n</i> )		39.5% (770)
<b>Acute coronary syndrome</b>		
ACS type	Unstable angina, % ( <i>n</i> )	12.5% (245)
	NSTEMI, % ( <i>n</i> )	38.0% (747)
	STEMI, % ( <i>n</i> )	49.1% (965)
Killip > I, % ( <i>n</i> )		11.6% (228)
Coronary left main disease, % ( <i>n</i> )		7.0% (138)
Proximal LAD disease, % ( <i>n</i> )		33.6% (660)
Multivessel disease, % ( <i>n</i> )		52.3% (1029)
Incomplete revascularization, % ( <i>n</i> )		21.6% (424)
<b>Additional tests during admission</b>		
Creatinine, mg/dL		0.80 ± 0.68
Platelets, cells/μL		227,147 ± 70,086
Leukocytes, cells/μL		10,401 ± 3614
LVEF, %		54.7 ± 9.6
<b>Complications during admission</b>		
Reinfarction, % ( <i>n</i> )		1.1% (22)
Major bleeding, % ( <i>n</i> )		1.1% (22)
Heart failure, % ( <i>n</i> )		4.0% (79)

Table 1. Cont.

Treatment at discharge		
ASA, % (n)		99.2% (1951)
P2Y12 inhibitor	Clopidogrel, % (n)	30.3% (592)
	Ticagrelor, % (n)	58.8% (1150)
	Prasugrel, % (n)	11.0% (215)
Betablockers, % (n)		84.0% (1667)
ACEI or AIIIRA or ARNI, % (n)		74.3% (1461)
Spirolactone or eplerenone, % (n)		6.9% (136)
Statins, % (n)		97.2% (1912)

ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitor; ACS: acute coronary syndrome; LAD: left anterior descending artery; AIIIRA: angiotensin II receptor antagonist; ARNI: angiotensin receptor neprilysin inhibitor; ASA: acetylsalicylic Acid; DAPT: dual antiplatelet therapy; LVEF: left ventricular ejection fraction; NS: non-significant; NSTEMI: non-ST segment elevation myocardial infarction; PCI: percutaneous coronary intervention; STEMI: ST-segment elevation myocardial infarction. Data are expressed as % (n) for qualitative variables and mean  $\pm$  standard deviation for quantitative variables.

### 3.1. DAPT Duration

Overall, 94.0% of patients continued to receive DAPT at 10 months (day 305), while 32.2% continued to receive DAPT at 14 months (day 425) (Figures 1 and 2). The latter cases were defined as extended DAPT. At 2 years after the index event, 19.3% continued DAPT therapy.

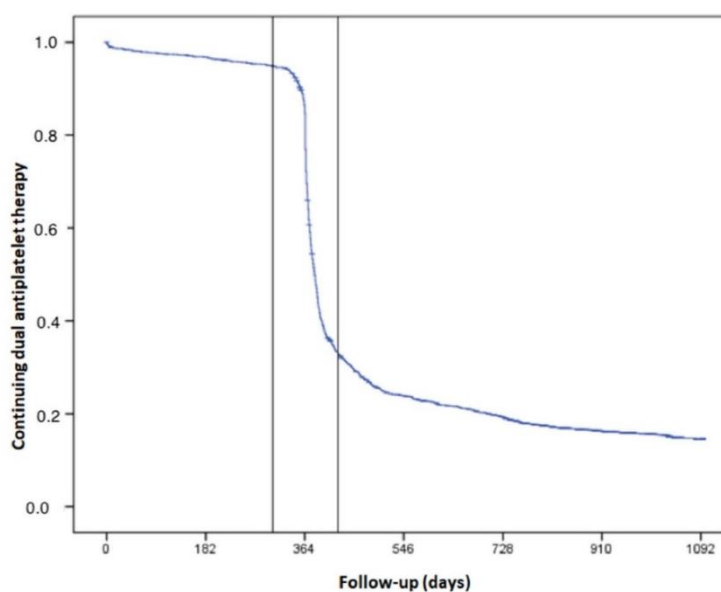


Figure 1. Patients that continued DAPT beyond 1 year after ACS, taking into account a margin of  $\pm 2$  months between month 10 (day 205) and month 14 (day 425).

<b>STUDY POPULATION</b>	<b>OBJECTIVE OF THE STUDY</b>
1967 consecutive patients discharged with acute coronary syndrome without thrombotic or hemorrhagic events.	Proportion of patients with prolonged dual antiplatelet therapy beyond 1 year after acute coronary syndrome.
<b>STUDY RESULTS</b>	
<p>32.2% of patients had dual antiplatelet therapy extension.</p> <p>Independent predictors of prolongation:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. History of percutaneous coronary intervention.</li> <li>2. Stent thrombosis.</li> <li>3. Multivessel disease.</li> <li>4. Proximal LAD stenosis</li> <li>4. Reinfarction during admission.</li> <li>5. Clopidogrel use.</li> </ol>	

**Figure 2.** Overall summary of included patients to whom dual antiplatelet therapy was extended. LAD: left anterior descending.

### 3.2. Criteria for Candidates for Extended DAPT

When evaluating the criteria to be met to establish a candidate for extended DAPT, 71.8% of patients were found to meet at least one PEGASUS criterion. On the other hand, 36.5% of the total series had a high bleeding risk according to the ARC-HBR criteria, while 45% of patients with at least one PEGASUS criterion had a high bleeding risk. Ultimately, a total of 770 patients (39.1%) were estimated to be candidates for extending DAPT beyond 1 year based on the presence of a PEGASUS criterion and absence of high bleeding risk. DAPT was extended in 34.4% of these potential candidates.

#### 3.2.1. Univariate Analysis

Table 2 shows the results of the univariate analysis of extended DAPT. When the clinical history was analyzed, a significant association was found for hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, peripheral arterial disease, heart failure, previous PCI, stent thrombosis, stroke, and dialysis. With regard to the index ACS, the ACS type, Killip class, reinfarction, and creatinine levels were associated. For the characteristics of coronary disease, involvement of the coronary left main, proximal anterior descending coronary artery, and multivessel disease were significantly associated, while the number, length, and diameter of implanted stents had no influence. Furthermore, an association was shown between ACS treatment and beta blockers, angiotensin-converting-enzyme inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, and the type of second antiplatelet agent used.

Table 2. Univariate analysis of extended DAPT.

		Non-Extended DAPT <sup>1</sup> 67.8% (n = 1333)	Extended DAPT <sup>1</sup>	p-Value
<b>Demographics</b>				
Female sex, % (n)		21.5% (284)	22.1% (1037)	NS
Age, years		64.4 ± 12.8	64.8 ± 12.9	NS
<b>Cardiovascular risk factors</b>				
Smoking	No, % (n)	36.4% (484)	35.8% (225)	NS
	Former smoker, % (n)	23.9% (318)	28.7% (180)	
	Current smoker, % (n)	39.6% (526)	35.5% (223)	
Hypertension, % (n)			62.8% (396)	0.003
Dyslipidemia, % (n)			62.1% (392)	<0.001
Diabetes mellitus	No, % (n)	75.2% (998)	66.9% (422)	<0.001
	Type I, % (n)	0.3% (4)	1.1% (7)	
	Type II, % (n)	24.5% (326)	32.0% (202)	
<b>Cardiac antecedents and comorbidities</b>				
Heart failure, % (n)		1.8% (24)	4.6% (29)	<0.001
Coronary artery disease, % (n)		50.4% (945)	43.9% (277)	0.007
PCI, % (n)		10.4% (139)	22.1% (140)	<0.001
Stent thrombosis, % (n)		0.7% (9)	4.3% (27)	<0.001
Peripheral arterial disease, % (n)		6.4% (85)	10.7% (68)	0.001
Stroke, % (n)		4.1% (54)	6.2% (39)	0.041
Bleeding, % (n)		0.9% (12)	0.8% (5)	NS
Active cancer, % (n)		3.5% (47)	2.9% (18)	NS
Dialysis, % (n)		1.2% (16)	1.3% (8)	NS
Cirrhosis, % (n)		0.4% (5)	0.5% (3)	NS
<b>PEGASUS Criteria and High Bleeding Risk</b>				
Meets PEGASUS criteria, % (n)		69.9% (924)	75.8% (476)	0.007
High bleeding risk, % (n)		36.2% (481)	36.6% (232)	NS
PEGASUS criterion and no high bleeding risk, % (n)		38.2% (505)	42.2% (265)	NS
<b>Acute coronary syndrome</b>				
ACS type	Unstable angina, % (n)	13.3% (176)	10.9% (69)	0.010
	NSTEMI, % (n)	35.9% (476)	42.9% (271)	
	STEMI, % (n)	50.8% (673)	46.2% (292)	
Killip > I, % (n)		10.2% (134)	14.9% (94)	0.002
Coronary left main disease, % (n)		6.1% (81)	9.0% (57)	0.018
Proximal LAD disease, % (n)		30.1% (401)	41.1% (259)	<0.001
Multivessel disease, % (n)		49.3% (657)	58.8% (372)	<0.001
Incomplete revascularization, % (n)		21.4% (286)	22.8% (142)	NS
<b>Additional tests during admission</b>				
Creatinine, mg/dL		0.73 ± 0.70	0.89 ± 0.73	<0.001
Platelets, cells/μL		225,181 ± 68,501	231,265 ± 72,179	NS
Leukocytes, cells/μL		10,433 ± 3637	10,333 ± 3567	NS
LVEF, %		54.6 ± 9.5	54.9 ± 9.8	NS

Table 2. Cont.

	Non-Extended DAPT <sup>1</sup> 67.8% (n = 1333)	Extended DAPT <sup>1</sup>	p-Value
<b>Complications during admission</b>			
Reinfarction, % (n)	0.5% (7)	2.4% (15)	<0.001
Major bleeding, % (n)	0.9% (12)	1.6% (10)	NS
Heart failure, % (n)	3.5% (46)	5.2% (33)	NS
<b>Discharge treatment</b>			
ASA, % (n)	99.3% (1320)	98.9% (621)	NS
P2Y12 inhibitor	Clopidogrel, % (n)	27.9% (371)	35.2% (221)
	Ticagrelor, % (n)	60.5% (804)	55.1% (346)
	Prasugrel, % (n)	11.6% (154)	9.7% (61)
Betablockers, % (n)	83.3% (1105)	87.5% (548)	0.015
ACEI or AIIIRA or ARNI, % (n)	72.3% (957)	77.8% (487)	0.009
Spirolactone or eplerenone, % (n)	6.3% (83)	8.5% (53)	NS
Statins, % (n)	97.1% (1289)	97.3% (609)	NS

<sup>1</sup> Considered prolonged if not discontinued at 1 year ( $\pm$  2 months). ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitor; ACS: acute coronary syndrome; LAD: left anterior descending artery; AIIIRA: angiotensin II receptor antagonist; ARNI: angiotensin receptor neprilysin inhibitor; ASA: acetylsalicylic acid; DAPT: dual antiplatelet therapy; LVEF: left ventricular ejection fraction; NS: non-significant; NSTEMI: non-ST segment elevation myocardial infarction ST; PCI: percutaneous coronary intervention; STEMI: ST-segment elevation myocardial infarction. Data are expressed as % (n) for qualitative variables and mean  $\pm$  standard deviation for quantitative variables.

Finally, statistically significant differences were observed in the prolongation of DAPT at the different hospitals, ranging from 14.2% to 52.5%.

The presence of at least one criterion from the PEGASUS clinical trial was significantly associated in the univariate analysis with extending DAPT, but the total number of such criteria was not. Neither the history of bleeding (whether overall or recurrent or intracranial) nor a high bleeding risk according to the ARC-HBR criteria was associated with extending DAPT. A high bleeding risk also had no influence on extending DAPT in patients with PEGASUS criteria.

### 3.2.2. Multivariate Analysis

In the multivariate analysis with logistic regression, the variables that showed statistically significant associations with extending DAPT were a history of PCI, stent thrombosis, proximal LAD stenosis, multivessel disease, reinfarction during index admission, and clopidogrel use (versus ticagrelor or prasugrel) (Table 3). The overall performance of the model was 69.6%, with an area under the ROC curve of 0.623.

Table 3. Multivariate analysis that shows the variables that were associated with extending DAPT.

	OR	OR 95% CI	p-Value
History of PCI	1.847	1.395–2.445	<0.001
History of stent thrombosis	3.854	1.661–8.943	0.002
Proximal LAD stenosis	1.444	1.177–1.771	<0.001
Multivessel disease	1.266	1.036–1.546	0.021
Reinfarction during admission	4.117	1.636–10.363	0.003
Clopidogrel at discharge <sup>1</sup>	1.332	1.081–1.641	0.007

Odds ratio and its confidence interval are for each point. <sup>1</sup> Versus ticagrelor or prasugrel. CI: confidence interval; DAPT: dual antiplatelet therapy; OR: odds ratio; PCI: percutaneous coronary intervention; LAD: left anterior descending artery.

Finally, an additional multivariate analysis was performed to identify variables associated with extended DAPT in the subgroup of patients treated with ticagrelor. Previous

PCI, previous coronary artery disease, type of acute coronary syndrome, proximal LAD stenosis, multivessel disease, and reinfarction during index admission were independently associated with prolongation of DAPT. Although univariate analysis found that the presence of at least one PEGASUS criterion was significantly associated with extending DAPT, this was not confirmed in the multivariate model.

#### 4. Discussion

The results of this registry study showed that DAPT was extended beyond 1 year in 32.2% of patients who survived ACS without ischemic or bleeding events. This percentage was similar (34.4%) when the subgroup of patients who were candidates for prolonging DAPT was analyzed according to the clinical guidelines, defined as cases with ischemic risk criteria (PEGASUS trial criteria in this case) and no high bleeding risk.

In this population, up to 76% of patients had some PEGASUS clinical trial criteria; however, neither the presence of a PEGASUS criterion nor the presence of a high bleeding risk showed a significant influence on the prolongation of DAPT. Independent predictive factors associated with DAPT prolongation were a history of PCI, stent thrombosis, proximal LAD stenosis, multivessel disease, reinfarction during index admission, and clopidogrel use.

Two clinical trials provided the main evidence for extending DAPT beyond 1 year after ACS. The DAPT trial, published in 2014, showed a decrease in the composite of death, infarction or stroke, and stent thrombosis in patients who extended DAPT beyond 1 year (up to 30 months) after stent revascularization compared to those who discontinued at 12 months [6]. In contrast, increased bleeding and increased non-cardiovascular mortality were observed with long-term DAPT. When indications were analyzed, the subgroup of patients with AMI as the reason for revascularization showed the greatest benefit in terms of ischemic events [6]. The PEGASUS-TIMI 54 study, published in 2015, included patients who had an AMI between 1 and 3 years before inclusion and had at least 1 other risk factor (>65 years old, a second infarction, diabetes mellitus, multivessel disease, or renal failure). Participants were randomized to aspirin monotherapy or DAPT consisting of aspirin plus ticagrelor at doses of 90 mg/12 h or 60 mg/12 h. The primary study endpoint was reached with the reduction of the risk of cardiovascular death, infarction, or stroke among patients who received ticagrelor, although there was an increase in major bleeding, but not intracranial hemorrhage or fatal bleeding [7]. The most favorable net benefit was observed with the 60 mg dose of ticagrelor.

Since the publication of both studies, the recommendation to extend DAPT beyond 1 year after ACS was included in various clinical practice guidelines of the European Society of Cardiology: ACS with ST-segment elevation in 2017 (grade of recommendation IIb, level of evidence B), DAPT in 2017 (IIb, A), myocardial revascularization in 2018 (IIb, A), and ACS without ST-segment elevation in 2020 (IIa, A) [2,3,8,9]. Despite this, scant data are available on the implementation of this strategy in routine clinical practice. The PARIS registry (Patterns of Non-Adherence to Antiplatelet Regimens in Stented Patients) found a rate of DAPT of 37.2% at 2 years after ACS treated by PCI in a cohort of 2056 patients recruited between 2009 and 2010 [12]. The EPICOR (Long-Term Follow-Up of Antithrombotic Management Patterns in Acute Coronary Syndrome Patients; NCT01171404) registry showed DAPT continuation at 2 years in 57% of patients who had ACS between 2010 and 2011, although this excluded patients who died or were lost to follow-up. Statistically significant differences in rates between countries are notable [13]. The analysis of the 782 patients included by hospitals in Spain in the EPICOR registry showed a rate of prolongation of DAPT of 41.4% [14]. Data from these registries come from cohorts recruited before the publication of clinical trials and the implementation of new clinical practice guideline recommendations. More recently, the Italian STAR ANTIPLATELET registry included 596 patients who in 2017 had completed 12 months of DAPT following ACS; it was found that this treatment had been extended for 13% of patients [15]. It should be noted that this study was conducted before the use of ticagrelor beyond 1 year was approved in Italy.

In Spain, Marrugat et al. used data from a historical cohort of the REGICOR registry to estimate that the number of patients who met at least one PEGASUS criterion was more than 22,000 patients per year, i.e., over 50% of patients  $\geq 50$  years old without bleeding events in the first year after AMI [10].

Unlike the registries cited, our study included a contemporary cohort (2017–2018), and we believe that our figures reflected the impact of clinical trials, clinical practice guideline recommendations, and the marketing of the 60 mg dose of ticagrelor in routine clinical practice. To obtain a more accurate picture of the prolongation of DAPT, we also decided to exclude patients who had an ischemic or bleeding event during the first year from the analysis since this fact inevitably altered the approach to long-term DAPT. Taking these premises into account, we found that 32.2% of patients received DAPT that was extended beyond 1 year. To try to estimate whether that percentage is accurate in the light of current evidence and recommendations, we defined the ideal candidate for extending DAPT as one with at least one PEGASUS test criterion who did not present a high bleeding risk as defined by the HBR criteria. Overall, 770 patients (39.1%) met this definition of which only 34.4% received extended therapy, demonstrating that this strategy is clearly underused.

The results of our study show an association between the presence of a PEGASUS clinical trial criterion and the prolongation of DAPT. However, this finding is not independently confirmed in the multivariate analysis. Similar findings were obtained analyzing only the subgroup of patients receiving ticagrelor. Surprisingly, the presence of a high bleeding risk had no influence on the duration of DAPT in our cohort. Therefore, the decision to implement this strategy did not appear to correspond to the criteria set out in the clinical guidelines. Similarly, in the STAR ANTIPLATELET registry, neither the thrombotic risk (estimated from the atherothrombotic risk score derived from the TRA 2  $\times$  P study) nor the bleeding risk (PRECISE-DAPT) was associated with extended DAPT, although the absence of anemia and bleeding was. In the analysis of the Spanish cohort of the EPICOR registry, the proportion of patients who continued DAPT at 2 years was similar in patients who had an ischemic event and in those who had a bleeding event [14,15]. However, our data contrasted with the observation that the bleeding risk influenced the choice of antiplatelet therapy following ACS: indeed, lower scores on the CRUSADE scale were associated with the use of more potent P2Y<sub>12</sub> blockers (ticagrelor and prasugrel) [16].

It is therefore of particular interest to analyze which factors lead to the choice of prolonging DAPT in these patients. Our study showed that a history of PCI or stent thrombosis, along with proximal LAD stenosis, multivessel disease, reinfarction during index admission, and clopidogrel use, would be factors that lead to choosing to extend DAPT. This is probably because the perception of a higher ischemic risk due to the previous recurrence of clinical events and the coronary disease characteristics are underlying factors in deciding whether to prolong DAPT in routine clinical practice in our setting. The STAR ANTIPLATELET registry also found that recurrent ischemic events were one of the independent predictors of prolongation of therapy, along with renal failure, peripheral artery disease, and the absence of anemia or hemorrhage [15]. The complexity of coronary artery disease is recognized as a high-risk criterion of ischemic events and it may support DAPT extension [3]. Recent ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation include a series of risk criteria for extended treatment with a second antithrombotic agent based on the combined evidence of clinical trials and registries addressing this topic [3]. Stent thrombosis, recurrent myocardial infarction, and multivessel coronary disease are the main variables independently associated with extended DAPT in our study, and all of them are included in the aforementioned risk criteria. These variables easily identify a high-risk profile; therefore, it is not surprising that they are the most used in clinical daily practice in our study. However, this approach excludes other variables included both in the PEGASUS criteria and in the ESC guidelines that also pose a higher risk. Therefore, the decision to extend DAPT in clinical practice seems to rely on some important variables but ignore other relevant factors and the result is the underuse of this strategy.

It is paradoxical to find that patients treated with clopidogrel more often receive extended DAPT than patients receiving ticagrelor or prasugrel. Different factors could contribute to this finding, such as the perception of increased bleeding risk with prasugrel or ticagrelor or more demanding administrative requirements for the prescription of these drugs. Both situations would generate therapeutic inertia unrelated to the clinical criteria. In any case, this observation reinforces the impression that the PEGASUS strategy is poorly implemented in clinical practice in our setting.

Finally, it should be noted that the overall performance of the multivariate model was modest, which indicated that there may be variables that were not considered in our study that influence the prolongation or non-prolongation of DAPT in clinical practice or that perhaps some arbitrary factors are at play. Along this line, it is interesting to analyze the differences between the different recruitment centers. Significant variations were observed in the prolongation of DAPT at the different hospitals, with rates ranging from 14.2% to 52.5%. Since our study was based on a registry of consecutive patients, these differences were unlikely to be due to the characteristics of the patients included, but are probably more closely related to local protocols or peculiarities, such as ease of prescription and prescriber preferences. The multivariate analysis did not confirm an independent association with the hospital where the patient was recruited, but it did not rule out that certain, sometimes intangible, reasons may explain more or less use of extended DAPT. In a similar vein, as noted above, the EPICOR register showed statistically significant differences in DAPT rates between countries [13].

Our study had some limitations. First, this was a retrospective observational registry study; therefore, the presence of confounding factors that remained unanalyzed is likely, possibly due to the existence of specific local protocols. Some of the variables, such as hemoglobin or creatinine levels, were collected at admission, but changes during follow-up (not included in the analysis) may have influenced the decision to prolong DAPT. The use of a validated score to assess coronary complexity may have provided additional useful information. Patients with an indication for oral anticoagulation and those who had ischemic or bleeding events during the first year were excluded; therefore, our series did not reflect the entire population. Nevertheless, this selection helped to define the proportion of patients who are candidates for extended DAPT, the implementation of this strategy in daily clinical practice, and predictors of prolongation with much greater precision. Finally, the study lacked statistical power to compare clinical events between treatment strategies (i.e., 12 months vs. extended DAPT).

Despite these limitations, in our view, this study is the first reliable description of the application of the recommendation to prolong DAPT beyond 1 year in patients with ischemic risk but without high bleeding risk in daily clinical practice in our setting. Proper adherence to recommendations could lead to a significant reduction in ischemic events and the associated clinical, economic, and social consequences in these patients.

## 5. Conclusions

About three out of every four patients with ACS who were not candidates for oral anticoagulation and who did not present ischemic or bleeding events beyond 1 year of admission had some PEGASUS criteria for ischemic risk. Neither the presence of PEGASUS criteria nor the bleeding risk was independently associated with extended DAPT. Independent predictors of extending DAPT were a history of PCI, stent thrombosis, proximal LAD stenosis, multivessel disease, reinfarction during index admission, and clopidogrel use.

**Author Contributions:** Conceptualization, C.B. and A.A.-S.; investigation, C.B., S.R.-R., S.G.-B., I.N.-G., C.V.-U., P.D.-V., J.B., C.B.M., J.A., J.C., V.B., A.G.-P., G.M.-P., J.A.P.B., M.M.-S., F.J.C., and A.A.-S.; writing—original draft preparation, C.B. and A.A.-S.; writing—review and editing, C.B., S.R.-R., S.G.-B., I.N.-G., C.V.-U., P.D.-V., J.B., C.B.M., J.A., J.C., V.B., A.G.-P., G.M.-P., J.A.P.B., M.M.-S., F.J.C., and A.A.-S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This work was supported by “Instituto de Salud Carlos III” and “Fondos Europeos de Desarrollo Regional FEDER” [grant numbers JR/21/00041, PI20/00637 and CIBERCV16/11/00486] and by Conselleria de Educació – Generalitat Valenciana (PROMETEO/2021/008).

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Review Board (or Ethics Committee) of Hospital Bellvitge de Barcelona (protocol code EPA002/20 and date of approval: 27 February 2020).

**Informed Consent Statement:** Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

**Data Availability Statement:** Data are available upon requested to the corresponding author.

**Acknowledgments:** The authors acknowledge the Geriatric Cardiology Section and the Young Cardiologists Group from the Spanish Society of Cardiology (SEC). The authors also acknowledge GOC Health Consulting for their medical writing assistance.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript; or in the decision to publish the results.

## References

1. Roger, V.L.; Gerber, Y. Muertes por enfermedad coronaria: Desde las cohortes de nacimiento a la prevención. *Rev. Esp. Cardiol.* **2015**, *68*, 361–362. [CrossRef] [PubMed]
2. Ibanez, B.; James, S.; Agewall, S.; Antunes, M.J.; Bucciarelli-Ducci, C.; Bueno, H.; Caforio, A.L.P.; Crea, F.; Goudevenos, J.A.; Halvorsen, S.; et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* **2018**, *39*, 119–177. [PubMed]
3. Collet, J.P.; Thiele, H.; Barbato, E.; Barthélémy, O.; Bauersachs, J.; Bhatt, D.L.; Dendale, P.; Dorobantu, M.; Edvardsen, T.; Folliguet, T.; et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* **2021**, *42*, 1289–1367. [PubMed]
4. Bhatt, D.L.; Eagle, K.A.; Ohman, E.M.; Hirsch, A.T.; Goto, S.; Mahoney, E.M.; Wilson, P.W.F.; Alberts, M.J.; D’Agostino, R.; Liao, C.-S.; et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA* **2010**, *304*, 1350–1357. [CrossRef] [PubMed]
5. Abu-Assi, E.; López-López, A.; González-Salvado, V.; Redondo-Diéguez, A.; Peña-Gil, C.; Bouzas-Cruz, N.; Raposeiras-Roubín, S.; Abumuaileq, R.R.; García-Acuña, J.M.; González-Juanatey, J.R. El riesgo de eventos cardiovasculares tras un evento coronario agudo persiste elevado a pesar de la revascularización, especialmente durante el primer año. *Rev. Esp. Cardiol.* **2016**, *69*, 11–18. [CrossRef] [PubMed]
6. Mauri, L.; Kereiakes, D.J.; Yeh, R.W.; Driscoll-Shempp, P.; Cutlip, D.E.; Steg, P.G.; Normand, S.-L.; Braunwald, E.; Wiviott, S.D.; Cohen, D.J.; et al. Twelve or 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stents. *N. Engl. J. Med.* **2014**, *371*, 2155–2166. [CrossRef] [PubMed]
7. Bonaca, M.P.; Bhatt, D.L.; Cohen, M.; Steg, P.G.; Storey, R.F.; Jensen, E.C.; Magnani, G.; Bansilal, S.; Fish, M.P.; Im, K.; et al. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N. Engl. J. Med.* **2015**, *372*, 1791–1800. [CrossRef] [PubMed]
8. Neumann, F.J.; Sousa-Uva, M.; Ahlsson, A.; Alfonso, F.; Banning, A.P.; Benedetto, U.; Byrne, R.A.; Collet, J.; Falk, V.; Head, S.J.; et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* **2019**, *40*, 87–165. [CrossRef] [PubMed]
9. Valgimigli, M.; Bueno, H.; Byrne, R.A.; Collet, J.-P.; Costa, F.; Jeppsson, A.; Jüni, P.; Kastrati, A.; Kolh, P.; Mauri, L.; et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* **2018**, *39*, 213–260. [PubMed]
10. Marrugat, J.; Elosua, R.; Grau, M.; Sayols-Baixeras, S.; Dégano, I.R. Prevalencia y pronóstico de los pacientes con infarto de miocardio de alto riesgo candidatos a doble tratamiento antiagregante prolongado. *Rev. Esp. Cardiol.* **2016**, *69*, 480–487. [CrossRef] [PubMed]
11. Urban, P.; Mehran, R.; Colleran, R.; Angiolillo, D.J.; Byrne, R.A.; Capodanno, D.; Cuisset, T.; Cutlip, D.; Eerdmans, P.; Eikelboom, J.; et al. Defining High Bleeding Risk in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation* **2019**, *140*, 240–261. [CrossRef] [PubMed]
12. Schoos, M.; Power, D.; Baber, U.; Sartori, S.; Claessen, B.; Camaj, A.; Steg, P.; Ariti, C.; Weisz, G.; Witzensbichler, B.; et al. Patterns and Impact of Dual Antiplatelet Cessation on Cardiovascular Risk After Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Acute Coronary Syndromes. *Am. J. Cardiol.* **2019**, *123*, 709–716. [CrossRef] [PubMed]
13. Bueno, H.; Pocock, S.; Danchin, N.; Annemans, L.; Gregson, J.; Medina, J.; Van de Werf, F. International patterns of dual antiplatelet therapy duration after acute coronary syndromes. *Heart* **2016**, *103*, 132–138. [CrossRef] [PubMed]

14. Bardají, A.; Leal, M.; Arrarte, V.; Garcia-Moll, X.; De Isla, L.P.; Bueno, H. Extended dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome in Spain: Results from the EPICOR study. *Cardiovasc. Ther.* **2017**, *35*, e12237. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Patti, G.; Cavallari, I.; Antonucci, E.; Calabrò, P.; Cirillo, P.; Gresele, P.; Palareti, G.; Pengo, V.; Pignatelli, P.; Ricottini, E.; et al. Prevalence and predictors of dual antiplatelet therapy prolongation beyond one year in patients with acute coronary syndrome. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0186961. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Flores-Blanco, P.J.; Cambronero-Sánchez, F.; Raposeiras-Roubin, S.; Abu-Assi, E.; Leithold, G.; Cobas-Paz, R.; Serrano, A.I.R.; Calvo-Iglesias, F.; Valdés, M.; Januzzi, J.L.; et al. Association between Ischemic and Bleeding Risk Scores and the Use of New P2Y<sub>12</sub> Inhibitors in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Rev. Esp. Cardiol.* **2018**, *71*, 538–544. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

CEIC Hospital Clínico San Carlos

**COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

**DÑA. M<sup>a</sup> DEL MAR GARCÍA ARENILLAS**, PRESIDENTA DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS DE MADRID.

**CERTIFICA**

- 1º. Que se ha recibido el proyecto: **DAISY (Dual Antiplatelet therapy beyond the firSt Year after an ACS) Registry**.

**Código Interno:** 20/535-E

**Promotor:** SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA (Sección de Cardiología Geriátrica)

Tipo documento	Fecha - Versión
Protocolo	1.0 de 04 de enero 2020

- 2º. Que la documentación requerida es la adecuada.
- 3º. Que dentro de la documentación, se incluye el informe favorable del Comité Ético de Investigación del Hospital Universitario de Bellvitge de fecha 27/02/2020. El CEIC del Hospital Clínico San Carlos lo considera válido para la realización del proyecto por el Dr. **IVÁN JAVIER NÚÑEZ GIL** del Servicio de Cardiología Intervencionista en este Centro.
- 4º. Que se procede al registro de la documentación recibida, para realizar el posterior seguimiento del mismo.
- 5º. Que este Comité cumple con la legislación española sobre estudios observacionales, así como las normas ICH y Buenas Prácticas Clínicas.

Lo que firmo en Madrid, a 12 de agosto de 2020



Fdo.: Dra. Mar García Arenillas  
Presidenta del CEIC Hospital Clínico San Carlos